



Presentación

Un común interés de dos sociedades científicas chilenas: Sociedad Chilena de Gastroenterología y Sociedad Chilena de Infectología en abordar la infección y enfermedad causada por *Clostridium difficile*, les ha llevado a preparar este documento, basado en la mejor evidencia científica disponible a la fecha (año 2015).

Con el afán de no olvidar las distintas miradas que merece el tema, trabajaron en su preparación especialistas en Gastroenterología, Infectología (de adultos y niños), Microbiología y médicos y enfermeras expertos en Infecciones Asociadas a la Atención de Salud, que laboran en los ámbitos: hospitalario público y privado, universitario y en los laboratorios de referencia nacional

Para su mayor difusión, este consenso se publica en forma simultánea en Revista Chilena de Gastroenterología y Revista Chilena de Infectología, y en las páginas web de ambas sociedades médicas.

Santiago, enero de 2016



Consenso chileno de prevención, diagnóstico y tratamiento de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Cristian Hernández-Rocha, Paola Pidal, M. Cristina Ajenjo, Rodrigo Quera, Marcela Quintanilla, Jaime Lubascher, M. Irene Jemenao, Patricio Ibáñez, Manuel Álvarez-Lobos, Alexis Diomedí, Alejandra Marcotti, Mirta Acuña, Juan P. Arab, Arnoldo Riquelme, Roberto Candia y Sergio Carvajal

Chilean consensus of prevention, diagnosis and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea

Background: *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) has become very important due to the increase in its incidence, severity, recurrence and the associated economic burden. Having a national consensus guideline is essential to improve its management. **Objective:** To build a multidisciplinary and evidence-based consensus in prevention, diagnosis and treatment of CDAD. **Methods:** We convened a panel of experts in the field of infectious diseases, gastroenterology, evidence-based medicine and consensus methodology. The panel conducted a structured review of published literature in CDAD evaluating evidence levels and recommendation degree according to the methodology proposed by the GRADE working-group. A modified three-round Delphi technique was used to reach a consensus among the experts. **Results:** A group of 16 experts was established, 12 of them answered 18 clinically relevant questions. The levels of agreement achieved by the panel of 16 experts were 79% in the first round and 100% in the second and third round. The main consensus recommendations in prevention are: restricting the use of proton-pump inhibitors, primary prophylaxis with probiotics in antibiotics users, education of health personnel, isolation for patients hospitalized with CDAD, and cleaning the rooms exposed to *C. difficile* with products based in chlorine or hydrogen peroxide. In the diagnosis: use of biology molecular-based techniques is preferred and if not available, glutamate dehydrogenase-based algorithms may be recommended. With regard to treatment: the use of oral metronidazole in mild-moderate CDAD and oral vancomycin in severe CDAD are recommended. Treat the first recurrence with the same antibiotics according to severity. In the case of second and subsequent recurrences consider prolonged therapy with vancomycin, rifaximin or fecal microbiota transplant. **Conclusion:** The first Chilean consensus on prevention, diagnosis and treatment of CDAD is presented, which is a major step in improving national standards in the management of this disease.

Key words: *Clostridium difficile*, practice guideline, review, consensus, evidence-based medicine, prevention and control, diagnosis, therapy.

Palabras clave: *Clostridium difficile*, guía práctica, revisión, consenso, medicina basada en la evidencia, prevención y control, diagnóstico, tratamiento.

Introducción

Clostridium difficile es un bacilo grampositivo, anaerobio estricto y cuyo principal mecanismo patogénico radica en dos exotoxinas, toxina A o enterotoxina y toxina B o citotoxina. Ambas, a través de diversos efectos en el epitelio del colon, producen un cuadro diarreico de variable intensidad que abarca desde una diarrea leve auto-limitada hasta una infección fulminante que puede comprometer la vida del paciente¹. Actualmente, la diarrea asociada a *C. difficile* (DACD) es una de las más importantes infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS)² y la principal causa identificable de diarrea

asociada a antimicrobianos³. Por otro lado, *C. difficile* es capaz de producir esporas ante condiciones desfavorables, las que soportan las adversidades del medio ambiente y son resistentes a todos los antimicrobianos conocidos^{4,5}. Así, *C. difficile* tiene el potencial para producir cuadros recurrentes y brotes intrahospitalarios, los cuales son un gran desafío para los médicos tratantes, instituciones hospitalarias y sistemas de salud⁶.

La epidemiología de la DACD ha mostrado importantes cambios en los últimos 15 años, consistentes en un aumento de la incidencia, gravedad y recurrencia, en parte secundarios a la aparición de cepas epidémicas de *C. difficile*^{7,8}. Esto se ha traducido en un alarmante incremento

Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.
Facultad de Medicina.
Departamento de Gastroenterología (CHR, MAL, JPA, AR, RC).
Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto (MCA).
Instituto de Salud Pública de Chile. Santiago de Chile.
Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia (PP).
Clínica Las Condes. Santiago de Chile.
Servicio de Gastroenterología (RQ, JL, PI).
Hospital del Trabajador. Santiago de Chile.
Unidad de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud y Epidemiología (MQ).
Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago de Chile.
Unidad Prevención y Control de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (MIJ).
Cámara Chilena de la Construcción.
Hospital Clínico de la Mutual, Comité de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud (AD).
Clínica Los Coihues.
Comité de IAAS (AD).
Hospital Dr. Lucío Córdova, Santiago de Chile.
Programa VIH/SIDA y Laboratorio Microbiología-Biología Molecular (AD).
Clínica Alemana de Santiago-Universidad del Desarrollo. Santiago de Chile.
Departamento de Medicina Interna. Unidad de Infectología y Unidad de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (AM).
Universidad de Chile, Santiago de Chile.
Facultad de Medicina.
Departamento de Pediatría Campus Norte.
Hospital Roberto del Río (MA).
Clínica Santa María, Santiago de Chile.
Unidad de Gastroenterología (SC).
Sociedad Chilena de Gastroenterología (CHR, RQ, JL, PI, MAL, JPA, AR, RC, SC).
Sociedad Chilena de Infectología (MCA, MIJ, AM, MA).

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos y fuentes de financiamiento: Este trabajo fue financiado parcialmente (los autores Hernández-Rocha C. y Álvarez-Lobos M.) por el Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología de Chile (FONDECYT) de inicio N° 11130502 de C.H.-R., FONDECYT regular N° 1131012 de M.A.-L. y el Fondo Nacional de Investigación y Desarrollo en Salud (FONIS) N° SA1212197 de M.A.-L.

Recibido: 15 de septiembre de 2015

Correspondencia a:
Sergio Carvajal Cabrera
Scarvajal@clinicasantamaria.cl



de la carga económica asociada a esta infección en países de Norteamérica y Europa⁹. En Latinoamérica y Chile en particular, si bien no existen datos poblacionales sobre la incidencia de DACD¹⁰, se ha observado un aumento de los brotes epidémicos; así, el año 2010 se detectaron seis brotes hospitalarios, los cuales se incrementaron a 31 el año 2012¹¹.

Ante este cambiante y desafiante escenario, en la última década han surgido importantes avances en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la DACD¹². Éstos han sido resumidos en guías clínicas de importantes sociedades científicas internacionales¹³⁻¹⁵. En la región, tanto en el resto de Latinoamérica como en Chile, no existen a la fecha consensos para el manejo de esta importante IAAS. El objetivo de este trabajo es, a través de un panel de expertos, responder preguntas relevantes sobre el tema, basándose en la mejor evidencia disponible y así obtener un consenso que contribuya a mejorar el manejo de los pacientes con DACD.

Materiales y Métodos

Participantes y recolección de la evidencia

Bajo el patrocinio de la Sociedad Chilena de Infectología (www.sochinf.cl) y la Sociedad Chilena de Gastroenterología (www.sociedadgastro.cl), en junio de 2013, el comité organizador del consenso convocó a un panel multidisciplinario de expertos consistente en médicos especialistas en enfermedades infecciosas y gastroenterología, enfermeras del área de IAAS, así como expertos en medicina basada en la evidencia y en metodología cuantitativa para alcanzar consenso. El comité organizador generó inicialmente, 19 preguntas relevantes para nuestro medio con respecto a factores de riesgo, prevención, clasificación, diagnóstico y tratamiento. Para responderlas, un miembro del comité organizador (RC) realizó búsquedas centralizadas para cada pregunta en la base de datos PubMed®. Doce expertos fueron seleccionados por su interés clínico y/o científico en el área de DACD, quienes respondieron a las preguntas. Cada experto sintetizó la evidencia y respondió una o dos preguntas, dando lugar a un manuscrito con una recomendación. Los niveles de la evidencia (Tabla 1) y recomendación (Tabla 2) fueron graduados utilizando el sistema GRADE¹⁶⁻¹⁸. El nivel de la evidencia fue considerado alto, moderado, bajo o muy bajo. En términos generales, evidencia de alta calidad es aquella derivada de dos o más estudios randomizados, bien diseñados, con resultados consistentes y precisos (intervalos de confianza pequeños). La evidencia derivada de estudios observacionales, estudios con resultados inconsistentes e imprecisos, o afirmaciones derivadas de la opinión de expertos corresponde a evidencia de baja o muy baja calidad. Evidencia de moderada calidad puede provenir de estudios randomizados u observacionales, dependiendo del riesgo de sesgo, magnitud del efecto, precisión y consistencia de sus resultados. El nivel de recomendación fue considerado fuerte o débil basado en tres aspectos: calidad de la evidencia, relación riesgo/beneficio y costos asociados a la intervención.

Tabla 1. Niveles de evidencia de acuerdo al diseño del estudio (adaptado de Borghero F, Brignardello R, Carrasco A, et al. "Manual Metodológico: Desarrollo de guías de práctica clínica" 1ª Edición 2014, MINSAL, Gobierno de Chile)

Calidad de la evidencia	Interpretación
Alta	Existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia
Moderada	Existe una confianza moderada en el estimador de efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia, pero existe la posibilidad de que sea diferente
Baja	La confianza en el estimador de efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia
Muy baja	Existe muy poca confianza en el estimador de efecto. Es altamente probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia

Tabla 2. Nivel de recomendación de acuerdo a la evidencia disponible. (Adaptado de Broghero F, Brignardello R, Carrasco A, et al. "Manual Metodológico: Desarrollo de guías de práctica clínica" 1ª Edición 2014, MINSAL, Gobierno de Chile)

Recomendación	Interpretación
Fuerte	En todos o en casi todos los casos, los médicos clínicos deben seguir la recomendación, ya que es la conducta más adecuada. No se requiere una evaluación detallada de la evidencia ni tampoco es necesario discutir detenidamente con los pacientes este tipo de indicaciones, ya que habitualmente la evidencia que la soporta es de alta calidad y/o la relación costo-beneficio es categórica
Débil	En la mayoría de los casos los médicos clínicos debiesen seguir la recomendación; sin embargo, se requiere considerar y entender la evidencia en que se sustenta. En algunas ocasiones, otras opciones pueden ser adecuadas, por lo que el médico clínico debe hacer un esfuerzo para ayudar a los pacientes a escoger una opción que sea consistente con sus valores, preferencias y los recursos disponibles

Generación del consenso

Para alcanzar consenso en las respuestas, se utilizó el método de Delfi de tres rondas, modificado¹⁹. Un manuscrito inicial con las recomendaciones de cada experto fue compilado por el comité y distribuido al panel completo (16 integrantes, incluyendo a quienes respondieron a las preguntas más los expertos en medicina basada en evidencia y en metodología de investigación cuantitativa para alcanzar consenso) para una primera evaluación. Una escala tipo Likert (1, totalmente en desacuerdo; 2, desacuerdo; 3, incierto o con objeciones; 4, de acuerdo; 5, totalmente de acuerdo) fue usada para establecer el grado de acuerdo con la recomendación. En caso de desacuerdo o presentar objeciones (p.ej.: puntaje igual o menor a 3),



los panelistas debieron realizar comentarios y proponer cambios. Los comentarios fueron enviados a cada experto para su confirmación o reformulación. Las recomendaciones fueron revisadas en una segunda y tercera ronda hasta alcanzar un grado de acuerdo igual o mayor a 4 en la escala de Likert. Durante la última ronda de votación, dos preguntas fueron reformuladas en su enfoque debido a la escasa evidencia disponible. Una de ellas fue el rol de los probióticos en el tratamiento de la DACD, la cual originalmente buscaba evaluar los efectos inmediatos de estos en la DACD, independientemente de su rol en la prevención. Sin embargo, la mayoría de los estudios evalúan como *outcome* el efecto de los probióticos en prevenir la recurrencia. Por este motivo, esta pregunta fue fusionada y reformulada como el rol en la prevención primaria y secundaria de DACD de los probióticos. La otra pregunta reestructurada fue aquella que se refiere al rol del trasplante de microbiota fecal (TMF) en la DACD, la cual abordaba su rol en la primera recurrencia. Sin embargo, dado que la mayoría de la evidencia actual evalúa el efecto del TMF después de la segunda recurrencia, esta pregunta se cambió y centró en esta etapa de la enfermedad. Así, el documento que se presenta contiene 18 preguntas definitivas, como fruto del proceso de refinamiento, y que finalmente fueron consideradas de relevancia clínica para el manejo de la DACD por el panel de expertos. Las recomendaciones y sus fundamentos son presentados a continuación y resumidos en la Tabla 3.

Resultados

El uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) ¿es un factor de riesgo para DACD?

Declaración del consenso

Se sugiere utilizar con precaución medicamentos IBP, especialmente en pacientes hospitalizados con uso concomitante de antimicrobianos. El uso de IBP se asocia a un aumento leve pero consistente de la incidencia y recurrencia de DACD, por lo que la indicación de estos fármacos debe ser racionalizada y basada en la evidencia (Nivel de evidencia: Baja, nivel de recomendación: Débil).

Racionalidad: Los IBP son eficaces para el tratamiento de múltiples trastornos ácido-pépticos digestivos. Constituyen uno de los grupos de fármacos de mayor prescripción en el mundo²⁰ y su consumo ha aumentado de manera significativa. Su uso ha sido asociado a efectos adversos, entre los que se cuenta la DACD²¹.

Existe controversia con respecto a la plausibilidad fisiopatológica de la relación entre el uso de IBP y mayor riesgo de DACD. Las esporas de *C. difficile* son resistentes

al ácido gástrico, por lo tanto su viabilidad no es alterada por cambios en éste²²; sin embargo, se ha observado que el aumento del pH gástrico permitiría la proliferación de las formas vegetativas de *C. difficile* en el estómago, lo cual facilitaría la colonización de segmentos distales del tubo digestivo²³. Esto último no ha sido replicado en estudios *in vitro* con aspirados de contenido gástrico de pacientes hospitalizados; se ha observado que esporas de *C. difficile* son incapaces de germinar, independiente del uso de IBP²⁴. Por otro lado, estudios *in vitro* han sugerido que los IBP podrían alterar la microbiota intestinal normal, lo cual constituye un factor facilitador para la colonización y proliferación de *C. difficile* en el colon²⁵. Un estudio reciente correlacionó la exposición a IBP con un aumento de hasta 120 veces en la expresión de gen de la toxina A (*tcdA*) en *C. difficile* biotipo 001, lo que también se verifica, pero en menor medida, para el gen de toxina B (*tcdB*) y de toxina binaria (*cdtB*), efecto que sería independiente del pH²⁶.

El papel de la terapia de supresión ácida gástrica como factor de riesgo para DACD ha ganado mucho interés recientemente; en consecuencia, múltiples revisiones sistemáticas la han evaluado²⁷⁻³². Cuatro de estas revisiones evaluaron específicamente la asociación entre uso de IBP y DACD²⁹⁻³², aunque todas ellas han mostrado una significativa heterogeneidad entre los estudios. El meta-análisis realizado por Tleyje y cols.³², ha incluido el mayor número de estudios y posee la mejor calidad metodológica. Los autores incluyeron 37 estudios caso-control y 14 estudios de cohorte efectuados en Norteamérica, Europa y Asia. Ocho estudios incluyeron sólo pacientes con DACD adquirida en la comunidad, 37 sólo pacientes con DACD intrahospitalaria y 8 incluyeron ambos grupos. La mayoría de los estudios no estableció la duración ni la dosis de IBP y fueron de moderada calidad metodológica. El *odds ratio* (OR) para los estudios caso-control fue de 1,7 (Intervalo de confianza (IC) 95% 1,42-2,03) y para estudios de cohorte 1,64 (IC 95% 1,30-2,08). En general, el OR fue mayor en los estudios que evaluaron el uso de IBP a través de registros médicos que en los de auto-reporte. A pesar de este aumento en términos relativos, la importancia clínica de estos hallazgos ha sido cuestionada. Basados en datos previamente reportados³³, los autores del meta-análisis señalan que con una incidencia de DACD de 42 casos/1.000 admisiones en pacientes hospitalizados expuestos a antimicrobianos y de 5,4 casos/1.000 admisiones en pacientes hospitalizados no expuestos a antimicrobianos, el número necesario para causar daño (NNH, por las siglas en inglés de *number needed to harm*) para el uso de IBP, sería de 50 (IC 95% 31-97) y 367 (IC 95% 226-718), respectivamente. Para la población general, el NNH a un año sería de 3.925 (IC 95% 2.412-7.698) con una incidencia de 48 casos/100.000 personas/año³³. De esta forma, se concluye que, si bien los estudios



Tabla 3. Resumen de las recomendaciones, nivel de evidencia y nivel de recomendación

Prevención

1. Se sugiere utilizar con precaución medicamentos tipo inhibidores de la bomba de protones-IBP, especialmente en pacientes hospitalizados con uso concomitante de antimicrobianos. El uso de IBP se asocia a un aumento leve pero consistente de la incidencia y recurrencia de diarrea asociada a *Clostridium difficile*-DACD, por lo que la indicación de estos fármacos debe ser racionalizada y basada en la evidencia (Nivel de evidencia: Baja, nivel de recomendación: Débil)
- 2.1. Se recomienda el uso de probióticos como prevención primaria de DACD en pacientes que usan tratamiento antimicrobiano de corto plazo (Nivel de evidencia: Alta, nivel de recomendación: Fuerte). Este beneficio es menos claro sobre 65 años de edad y en la prevención secundaria de DACD (DACD recurrente). (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Débil). El panel recomienda en contra del uso preventivo de probióticos en pacientes inmunosuprimidos o gravemente debilitados (Nivel de evidencia: Baja, nivel de recomendación: Fuerte*)
- 2.2. Se sugiere no usar prebióticos para la prevención de DACD (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Débil)
3. Se recomienda la capacitación del personal de salud en la prevención de DACD. Esta medida es de bajo costo y tiene un impacto positivo en la disminución de la tasa de DACD intrahospitalaria (Nivel de evidencia: Baja, nivel de recomendación: Fuerte*)
4. Se recomienda el aislamiento de contacto de todos los pacientes hospitalizados con DACD. El aislamiento de contacto debe ser realizado preferentemente en pieza individual, o en su defecto, en cohorte que incluya uso de baño exclusivo, y debe prolongarse al menos 48 h después que el paciente presenta deposiciones formadas (Nivel de evidencia: Baja, nivel de recomendación: Fuerte**)
5. Considerando los costos, se sugiere el uso de productos clorados en alta concentración (5.000 ppm) como la primera elección para el aseo de habitaciones expuestas a *C. difficile*. Peróxido de hidrógeno constituye una excelente alternativa en instituciones con menos limitantes económicas y menor presión asistencial (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Débil***)

Diagnóstico

- 6.1. Se recomienda no utilizar enzimo-inmuno-ensayo-EIA para la detección de toxinas de *C. difficile* en deposiciones como método diagnóstico de DACD. Este tipo de exámenes presentan un bajo rendimiento y constituyen una alternativa sub-óptima, por lo que no se recomienda como único test. Repetirlos durante el mismo episodio no mejora su rendimiento (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Fuerte)
- 6.2. Se sugiere no utilizar EIA para detección de glutamato deshidrogenasa-GDH en deposiciones como método diagnóstico de DACD. Este examen es una alternativa sub-óptima cuando es utilizado como único test, dada su baja especificidad. Este examen podría ser utilizado como tamizaje inicial dentro de un algoritmo diagnóstico, dada su alta sensibilidad (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Débil****)
- 6.3. Se recomienda como método diagnóstico de elección la amplificación de genes que codifican toxinas de *C. difficile* en deposiciones mediante reacción de polimerasa en cadena-PCR u otras técnicas equivalentes, dada su alta sensibilidad y especificidad. Este examen no debe ser realizado en pacientes sin un cuadro clínico compatible (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Fuerte)

Tratamiento

7. Para el diagnóstico de DACD grave se sugiere utilizar los siguientes criterios: edad mayor a 65 años, inmunosupresión, leucocitosis $\geq 15.000/mm^3$, hipoalbuminemia $< 3 g/dL$, creatinemia $\geq 1,5 mg/dL$ o incremento de la creatinemia 50% sobre el valor basal (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Débil). Similarmente, para el diagnóstico de DACD grave complicada sugerimos utilizar los criterios detallados a continuación: cambio del estado mental, íleo, megacolon, *shock*, aumento de lactato sérico $\geq 2,2 mmol/L$ u hospitalización en UCI (Nivel de evidencia: Muy baja, nivel de recomendación: Débil)
- 8.1. La terapia recomendada para un primer episodio de DACD leve-moderado es metronidazol 500 mg cada 8 h durante 10 a 14 días por vía oral. No se recomienda la prolongación de la terapia por plazos superiores a 14 días si hay respuesta clínica (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Fuerte)
- 8.2. Se recomienda el uso de vancomicina 125 mg cada 6 h por vía oral por 10 días en cuadros de DACD grave. Si no hay respuesta clínica a los 3 a 5 días, se recomienda incrementar la dosis de vancomicina a 250 mg cada 6 h por vía oral (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Fuerte)
- 8.3. El tratamiento antimicrobiano recomendado para la DACD grave complicada es vancomicina oral 250 mg o 500 mg cada 6 h asociado a metronidazol intravenoso 500 mg cada 8 h. En caso necesario, vancomicina puede ser administrada por sonda enteral, ileostomías o colostomías. En caso de íleo, agregar vancomicina en enemas 500 mg en 100 cc de solución salina fisiológica (NaCl 9‰) cada 4 a 6 h (Nivel de evidencia: Muy baja, nivel de recomendación: Débil)
- 9.1. Para tratar la primera recurrencia de DACD se sugiere usar el mismo antimicrobiano utilizado en el episodio inicial, ajustado según la gravedad de la recurrencia (Nivel de evidencia: Baja calidad, nivel de recomendación: Débil)
- 9.2. Se sugiere tratar la primera recurrencia de DACD por el mismo plazo que el primer episodio (Nivel de evidencia: Muy baja, nivel de recomendación: Débil)
- 10.1. Se sugiere usar vancomicina por plazos prolongados en dosis decreciente o en pulsos como tratamiento de la segunda recurrencia de DACD (Nivel de evidencia: Baja, nivel de recomendación: Débil)
- 10.2. En pacientes con tercera recurrencia de DACD se sugiere, como alternativa de tratamiento, un curso de vancomicina de 14 días seguido de rifaximina por 4 semanas, 400 mg cada 8 h vía oral (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Débil)
- 10.3. En pacientes cursando tres o más recurrencias de DACD se sugiere, como alternativa de tratamiento, el trasplante de microbiota fecal. Esta alternativa podría plantearse incluso antes de la tercera recurrencia en casos seleccionados, moderados o graves, sin respuesta clínica adecuada a la semana o a las 48 h de evolución, respectivamente (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Débil)

*Recomendación basada en evidencia de baja calidad, sólo estudios observacionales. A pesar de esto, la recomendación es fuerte porque la relación riesgo/beneficio/costo es muy satisfactoria. **Recomendación basada en evidencia de baja calidad, sólo estudios observacionales. A pesar de esto, la recomendación es fuerte porque la evidencia es consistente y la relación riesgo/beneficio/costo es muy satisfactoria. ***Recomendación basada en evidencia de moderada calidad (estudios observacionales con resultados consistentes y al menos uno de ellos con gran magnitud de efecto, reducción de riesgo de contagio cercana a 50%). A pesar de esto, la recomendación es débil porque existen múltiples alternativas disponibles y la alternativa propuesta como primera opción depende de los recursos disponibles. ****Recomendación basada en estudios diagnósticos que no comparan directamente este examen con exámenes de amplificación génica, pero con resultados consistentes (usando como estándar de oro el cultivo) y precisos. La recomendación es débil en contra porque este examen podría ser utilizado en un algoritmo diagnóstico.



muestran una asociación consistente entre el uso de IBP y mayor riesgo de un primer episodio de DACD, ésta sería clínicamente relevante en pacientes hospitalizados y con uso concomitante de antimicrobianos.

La asociación entre DACD recurrente y uso de IBP es controversial. Kwok y cols., en un meta-análisis de 42 estudios, encontraron tres estudios que evaluaron esta asociación³⁰. El OR para DACD recurrente con el uso de IBP fue de 2,51 (IC 95% 1,16-5,44). Sin embargo, un reciente meta-análisis de Freedberg y cols.³⁴, evaluó específicamente el riesgo de recurrencia en pacientes hospitalizados en tratamiento por DACD y uso concomitante de IBP. Los autores identificaron 894 pacientes con DACD, no encontrando un riesgo aumentado de recurrencia en pacientes expuestos a IBP durante el tratamiento de la DACD, comparado con los no expuestos a IBP (*Hazard ratio* (HR) 0,82; IC 95% 0,58-1,16). A pesar de estos datos, dado que la probabilidad de presentar nuevos episodios de DACD aumenta progresivamente después de cada episodio³⁵, cualquier efecto asociado con los IBP en pacientes con DACD previa podría ser clínicamente importante.

¿Son útiles los probióticos y/o prebióticos en la prevención primaria y secundaria de la DACD?

Declaración del consenso

Se recomienda la indicación de probióticos como prevención primaria de DACD en pacientes que usan tratamiento antimicrobiano de corto plazo. (Nivel de evidencia: Alta, nivel de recomendación: Fuerte). Este beneficio es *menos claro en pacientes sobre 65 años de edad y en la prevención secundaria (DACD recurrente)* (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Débil). *El panel recomienda en contra del uso preventivo de probióticos en pacientes inmunosuprimidos o gravemente debilitados* (Nivel de evidencia: Baja, nivel de recomendación: Fuerte*).

Racionalidad: El uso de antimicrobianos causa cambios en la microbiota intestinal que pueden llevar a una disminución de la resistencia a la colonización por patógenos como *C. difficile*³⁶. Los probióticos se definen como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren beneficios a la salud del hospedero a través del restablecimiento del balance de la microbiota gastrointestinal³⁷. Algunos potenciales mecanismos en la prevención de DACD de los probióticos son: exclusión competitiva de *C. difficile*, actividad metabólica antibacteriana, preservación de la función de

la barrera epitelial intestinal y estimulación del sistema inmune innato y adaptativo³⁸.

Múltiples revisiones sistemáticas han evaluado el efecto de los probióticos en la prevención primaria de DACD en usuarios de antimicrobianos. Éstas han establecido una disminución del riesgo relativo (RR) entre 47 y 71%³⁹⁻⁴³. El meta-análisis de Goldenberg y cols., ha incluido el mayor número de estudios a la fecha³⁹: 31 estudios clínicos randomizados de moderada calidad metodológica con un total de 4.492 participantes³⁹. Los estudios mostraron una heterogeneidad estadísticamente no significativa. En esta revisión se observó que los probióticos reducen en 64% el riesgo de presentar DACD en usuarios de antimicrobianos (RR 0,36; IC 95% 0,26-0,51). Así, el número necesario para tratar (NNT) fue de 29 (IC 95% 22-43). Los resultados fueron similares en subgrupos de adultos y niños, así como en dosis bajas y altas. Además, el uso de probióticos en pacientes usuarios de antimicrobianos demostró disminuir otros eventos adversos atribuidos a éstos, como dolor abdominal, fiebre, flatulencia y alteraciones del gusto, en 20% (RR 0,80; IC 95% 0,86-0,95), así como los episodios de diarrea asociada a antimicrobianos con estudio negativo para *C. difficile* (RR 0,60; IC 95% 0,49-0,72). Un meta-análisis de Johnson y cols.⁴², evaluó específicamente la prevención primaria de DACD, concluyendo que los probióticos utilizados con este fin disminuyen significativamente el riesgo (RR 0,39; IC 95% 0,19-0,79).

Un reciente estudio clínico randomizado de Allen y cols., que incluyó 2.941 pacientes sobre 65 años, usuarios de antimicrobianos, no observó un beneficio en la prevención de DACD con el uso de probióticos⁴⁴. Sin embargo, este estudio a pesar de haber sido bien diseñado, tuvo una baja incidencia de DACD, por lo que probablemente el tamaño de muestra fue insuficiente para demostrar el beneficio.

En prevención secundaria, definida como aquella que busca evitar un segundo o posterior(es) episodio(s) de DACD, con o sin el uso concomitante de antimicrobianos, la evidencia es controversial. Mc Farland y cols.⁴⁵, comprobaron que los probióticos eran efectivos en disminuir las recurrencias con un RR de 0,53 ($p < 0,05$), mientras que Surawicz y cols.⁴⁶, sólo encontraron una tendencia a la reducción con un RR de 0,33 ($p: 0,05$), observando un efecto beneficioso sobre la recurrencia sólo en el subgrupo en que se administró *Saccharomyces boulardii* y dosis altas de vancomicina. El tamaño de muestra en este estudio fue pequeño para sacar una conclusión definitiva. Una revisión sistemática de Cochrane en el año 2008⁴⁷, que incluyó cuatro estudios, encontró que en sólo uno de

* Recomendación basada en evidencia de baja calidad (sólo reporte de casos). A pesar de esto, la recomendación es fuerte por que las implicancias para los pacientes son graves, por lo que la relación riesgo/beneficio/costo no es satisfactoria.



ellos se demostró significativamente menos recurrencia de DACD en los pacientes que usaron probióticos (*S. boulardii*)⁴⁵ y no en los otros tres⁴⁸⁻⁵⁰.

Con respecto al tipo de probióticos, tanto en estudios de prevención primaria como secundaria, han sido utilizadas múltiples especies de bacterias y hongos. Goldenberg y cols.³⁹, analizaron específicamente este punto encontrando una diferencia a favor de *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus casei* (RR 0,21; IC 95% 0,11-0,42) versus *Lactobacillus rhamnosus* (RR 0,63; IC 95% 0,3-1,3), al igual que Johnston y cols.⁴⁰, quienes además observaron que *S. boulardii* disminuye el riesgo de DACD en 61% (RR 0,39; IC 95% 0,19-0,82). Por otra parte, Mc Farland y cols.⁵¹, describieron eficacia significativa en la prevención de diarrea asociada a antimicrobianos con *S. boulardii* y *L. rhamnosus*. En un estudio previo del mismo grupo⁵² se observó beneficio a favor del uso de *S. boulardii* con un OR de 0,29 (IC 95% 0,10-0,84) para la prevención primaria de DACD. Esta heterogeneidad de los estudios impide hacer en la actualidad una recomendación de un probiótico sobre otro. A esto se agrega que las dosis y duración del tratamiento con probióticos son variables a través de los estudios. En general, su administración se extiende desde el inicio del tratamiento antimicrobiano hasta una semana después de finalizado éste³⁹.

A pesar de la evidencia favorable para el uso de probióticos en la prevención primaria de DACD, es importante considerar que varios reportes de casos han alertado sobre potenciales efectos adversos graves como fungemia o bacteriemia secundaria al uso de probióticos, en especial en pacientes inmunocomprometidos o gravemente debilitados⁵³⁻⁵⁸.

¿Son útiles los prebióticos en la prevención de la DACD?

Declaración del consenso

Se sugiere no usar prebióticos para la prevención de DACD (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Débil).

Racionalidad: Los prebióticos son ingredientes fermentados selectivamente, que permiten cambios específicos en la composición y/o actividad de la microbiota gastrointestinal y que confieren beneficios al hospedero que los consume⁵⁹. Sólo dos estudios controlados y randomizados publicados por Lewis y cols.^{60,61}, analizaron el efecto de la oligofructosa como prebiótico en DACD. El primero evaluó la eficacia en reducir los episodios de diarrea asociada a antimicrobianos, incluyendo

DACD, no encontrando diferencias estadísticamente significativas al ser comparado con placebo⁶⁰. El segundo estudio evaluó la eficacia en recurrencia de DACD⁶¹, demostrando una reducción significativa de nuevos episodios en pacientes que utilizaron oligofructosa junto con el tratamiento estándar para DACD (8,3% de recurrencia en el grupo de oligofructosa vs 34,3% en el grupo placebo, $p < 0,001$)⁶¹. Ambos estudios tienen un pequeño número de pacientes y presentan resultados controversiales lo que impide recomendar este tipo de fármacos en la prevención de DACD.

¿Es útil la capacitación del personal de salud para evitar la transmisión intrahospitalaria de DACD?

Declaración del consenso

Se recomienda la capacitación del personal de salud en la prevención de DACD. Esta medida es de bajo costo y tiene un impacto positivo al disminuir el riesgo de DACD intrahospitalaria (Nivel de evidencia: Baja, nivel de recomendación: Fuerte**).

Racionalidad: El vehículo de transmisión de *C. difficile* son las esporas, las que tienen la capacidad de persistir en el ambiente intrahospitalario y producir su diseminación, en ocasiones a través del personal de salud^{62,63}. Aún así, la evidencia muestra que, tanto el personal médico como no médico, tiene un nivel de conocimiento y conductas heterogéneas en relación a las medidas de prevención de la DACD, incluyendo la higiene de manos.

Eckstein y cols.⁶⁴, evaluaron el efecto de la idoneidad y nivel de experiencia en las prácticas de limpieza y desinfección sobre tasas de esporulación en el ambiente hospitalario. Los resultados mostraron que las habitaciones que habían sido limpiadas por el grupo de expertos que dominaban cada una de las prácticas de limpieza estudiadas obtuvieron el menor número de cultivos ambientales positivos post limpieza. Kirkland y cols.⁶⁵, evaluaron el impacto de un programa de higiene de manos en la tasa de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM) y *C. difficile*. Éste involucró capacitación certificada a través de módulos de aprendizaje electrónico y videos, donde el personal debía demostrar competencias. Observaron un incremento significativo del personal de salud capacitado, desde 83 a 94%, además de una reducción significativa de la tasa de infecciones por SARM; sin embargo, las tasas de DACD se mantuvieron sin cambios. Susuki y cols.⁶⁶, sometieron, en un estudio controlado, a una cohorte prospectiva de médicos, detectados usando inapropiadamente carbapenémicos, a actividades dirigidas

** Recomendación basada en evidencia de baja calidad, sólo estudios observacionales. A pesar de esto, la recomendación es fuerte porque la relación riesgo/beneficio/costo es muy satisfactoria.



de educación sobre el uso racional de antimicrobianos. Con posterioridad a dos años de intervención, observaron una reducción en la frecuencia de DACD de 0,47 a 0,11 casos/1.000 pacientes-días ($p < 0,001$).

¿Está indicado el aislamiento de contacto de los pacientes con DACD, para evitar la transmisión intrahospitalaria?

Declaración del consenso

Se recomienda el aislamiento de contacto de todos los pacientes hospitalizados con DACD. El aislamiento de contacto debe ser realizado preferentemente en pieza individual o, en su defecto, en una cohorte que incluya uso de baño exclusivo. El aislamiento debe prolongarse, al menos, hasta 48 h después que el paciente presente deposiciones formadas (Nivel de evidencia: Baja, nivel de recomendación: Fuerte***).

Racionalidad: Múltiples intervenciones y estrategias son necesarias para reducir la tasa de IAAS. Dado el mecanismo de transmisión de *C. difficile*, el aislamiento de contacto resulta una medida racional⁶³. Sin embargo, pocos estudios han evaluado la efectividad de esta intervención, lo cual se explica, en parte, por las limitantes éticas que existen para la realización de estudios intervencionales en el campo de la prevención de infecciones⁶⁷. La mayoría de los estudios evalúan la efectividad en la reducción de la tasa de infecciones antes y después de la intervención, considerando varias medidas aplicadas en conjunto, como son el lavado de manos, uso de guantes y delantal, y el aislamiento de contacto.

Salgado y cols.⁶⁸, estudiaron el efecto de implementar múltiples medidas de prevención en pacientes con DACD y su ambiente, en un hospital universitario de Estados Unidos de América (E.U.A.), en el escenario de un brote de DACD. Las medidas incluyeron aislamiento de contacto en pieza individual, limpieza con cloro de las habitaciones y lavado de manos con agua y jabón del personal que atendía pacientes con DACD. La tasa máxima de DACD antes de la implementación de estas medidas fue de 5,53 casos/1.000 pacientes-día, la cual se redujo en forma estadísticamente significativa a 1,84 casos/1.000 pacientes-día luego de la intervención ($p < 0,0001$). Esta tasa se mantuvo baja hasta 36 meses después de finalizado el brote. Similares resultados han sido observados en otros estudios de evaluación, antes y

después de la intervención, tanto en aislamiento individual como en cohortes^{69,70}.

De esta forma, guías clínicas y consensos^{13,14,71,72} concuerdan en las siguientes recomendaciones:

- Es preferible el aislamiento de contacto en pieza individual de pacientes con DACD, si existe disponibilidad de éstas.
- En caso de no contar con habitación individual, se recomienda realizar aislamiento de cohorte proporcionando un inodoro exclusivo.
- En caso de brote o alcanzarse una tasa mayor de DACD, implementar aislamiento de cohorte.
- El lavado de manos con agua y jabón de los trabajadores de salud que atienden al paciente con DACD y visitantes, antes y después de tener contacto con el paciente o su unidad. El personal de salud debe además usar delantal y guantes desechables. La aplicación de esta última medida para visitantes es controvertida⁷³.
- Para pacientes con incontinencia fecal, es preferible el aislamiento en pieza individual.

El plazo necesario para mantener un aislamiento no es claro; sin embargo, la mayoría de los expertos concuerdan que debería prolongarse al menos hasta 48 h después que el paciente presente deposiciones formadas. Debe considerarse prolongar el aislamiento, incluso hasta el alta del paciente, en caso que las medidas habituales de prevención no logren controlar un brote⁷¹.

¿Qué soluciones desinfectantes deben emplearse para el aseo de la unidad del paciente con DACD?

Declaración del consenso

*Considerando los costos, se sugiere el uso de productos clorados en alta concentración (5.000 p.p.m.) como la primera elección para el aseo de habitaciones expuestas a *C. difficile*. Peróxido de hidrógeno constituye una excelente alternativa en instituciones con menos limitantes económicas y menor presión asistencial* (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Débil****).

Racionalidad: La capacidad de *C. difficile* de producir esporas, las que pueden persistir en diversas superficies y lugares de los centros de salud, resalta la necesidad de contar con métodos y productos que permitan inactivar

*** Recomendación basada en evidencia de baja calidad, sólo estudios observacionales. A pesar de esto, la recomendación es fuerte porque la evidencia es consistente y la relación riesgo/beneficio/costo es muy satisfactoria.

**** Recomendación basada en evidencia de moderada calidad (estudios observacionales con resultados consistentes y al menos uno de ellos con gran magnitud de efecto, reducción de riesgo de contagio cercana al 50%). A pesar de esto, la recomendación es débil porque existen múltiples alternativas disponibles y la alternativa propuesta como primera opción depende de los recursos disponibles.



o eliminar estas esporas. La elección de productos para la descontaminación de habitaciones en hospitales donde se atiende a pacientes con DACD podría influir en la prevalencia y distribución de la contaminación ambiental y la consiguiente colonización de pacientes.

Existen estudios que han evaluado el uso de agentes de limpieza en habitaciones expuestas a *C. difficile* y su efecto en el número de esporas ambientales después de su aplicación. Otros han evaluado la capacidad de estos productos de reducir el riesgo de recurrencia y propagación de *C. difficile*.

Un estudio clínico randomizado (ECR) prospectivo de Doan y cols.⁷⁴, comparó ocho métodos de desinfección terminal de habitaciones contaminadas con esporas de *C. difficile*. Los productos incluidos fueron hipoclorito de sodio, peróxido de hidrógeno, amonio cuaternario de quinta generación, ozono seco, vapor seco a alta temperatura, limpieza a vapor y ácido peracético. Los productos más eficaces fueron peróxido de hidrógeno con 2,303 reducciones logarítmicas, seguido de agentes liberadores de cloro en una concentración de 1.000 ppm, con 2,223 reducciones logarítmicas y ácido peracético con 2,134 reducciones logarítmicas. Estos mismos resultados fueron replicados en el estudio de Lawley y cols.⁷⁵, mediante el uso de un modelo murino de transmisión de esporas, concluyendo que los desinfectantes con ingredientes activos oxidantes como el peróxido de hidrógeno son eficaces para evitar la transmisión de esporas.

Una revisión sistemática de Macleod-Glover y cols.⁷⁶, evaluó la eficacia de los productos de limpieza disponibles en la comunidad en centros de rehabilitación geriátrica. Se observó que productos con alta concentración de cloro (5.000 ppm) eran eficaces contra esporas de *C. difficile*; no así, concentraciones menores, que no lograron erradicarlas. El uso de peróxido de hidrógeno tuvo resultados contradictorios; sin embargo, la mayoría de los estudios no reportó la concentración utilizada. El uso de otros agentes, como aplicación exclusiva de detergente o alcohol isopropílico al 70% no mostró beneficio. Cabe destacar que la exposición a agentes con poca efectividad aumenta la capacidad de esporulación de *C. difficile* comparada con la no exposición a agentes de limpieza, lo cual resalta la necesidad de utilizar agentes efectivos contra las esporas⁷⁷.

Hacek y cols.⁷⁸, evaluaron en tres hospitales de San Diego, E.U.A., que tenían incidencias de *C. difficile* en aumento, la sustitución de amonio cuaternario por solución clorada en la desinfección terminal de habitaciones de pacientes con *C. difficile*. Tras este cambio, se observó una reducción de 48% en la incidencia de DACD (IC 95% 36-58%; $p < 0,0001$) la que se sostuvo en el tiempo.

Barbut y cols.⁷⁹, comparando en dos hospitales franceses la efectividad de peróxido de hidrógeno vs hipoclorito para desinfección de habitaciones que habían sido usadas

por pacientes con *C. difficile*, mostraron una disminución de la contaminación con esporas de 50% para hipoclorito y de 91% para peróxido de hidrógeno ($p < 0,005$).

Si bien este último dato favorece el uso de peróxido de hidrógeno por sobre hipoclorito, el costo del primero es considerablemente mayor, a lo cual se suma la necesidad de bloqueo de habitaciones para su aplicación por al menos 2 a 3 h, factor importante en instituciones con alta presión asistencial.

Es importante considerar que las soluciones cloradas deben ser preparadas diariamente, con instrucciones precisas y supervisión, para que la dilución sea la correcta.

¿Cuál es el mejor uso de los métodos diagnósticos para DACD?

¿Enzimo-inmuno-análisis (EIA) para detección de toxinas?

Recomendación del consenso

*Se recomienda no utilizar EIA para detección de toxinas de *C. difficile* en deposiciones como método diagnóstico de DACD. Este tipo de exámenes presentan un bajo rendimiento y constituyen una alternativa sub-óptima, por lo que no se recomienda como único test. Repetirlos durante el mismo episodio no mejora su rendimiento. (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Fuerte).*

Racionalidad: Los EIA para la detección de toxina A o de toxinas A y B de *C. difficile* en deposiciones son metodologías de bajo costo y poco laboriosas, por lo que constituyen una herramienta ampliamente utilizada en los laboratorios clínicos de países en desarrollo. Sin embargo, múltiples estudios clínicos y meta-análisis en la última década han demostrado un bajo rendimiento de estos ensayos.

Crobach y cols.⁸⁰, realizaron una revisión sistemática de 43 estudios en que se evaluó el rendimiento de distintos EIA para la detección de toxinas de *C. difficile*, comparado con test de citotoxicidad y cultivo anaerobio toxigénico como estándares de referencia. La sensibilidad y especificidad de los EIA, cuando se compararon con test de citotoxicidad, varió entre 31-99 y 65-100%, respectivamente. Cuando el estándar de referencia utilizado fue el cultivo anaerobio toxigénico la sensibilidad se redujo a 32-79%, con una especificidad entre 84 y 100%. Otro meta-análisis realizado por Planché y cols.⁸¹, concluyó en una sensibilidad de 75-95% y una especificidad de 83-98%. Cuando se ha comparado el rendimiento de EIA con métodos de amplificación de ácidos nucleicos y test para detección de glutamato deshidrogenasa, la sensibilidad de estos últimos es consistentemente superior⁸⁰⁻⁸⁶. Cabe destacar que múltiples estudios han establecido que la



repetición de EIA para detección de toxinas durante un mismo episodio de DACD no mejora su rendimiento y aumenta los costos⁸⁷⁻⁹⁰.

¿EIA para detección de glutamato deshidrogenasa (GDH)?

Recomendación del consenso

Se sugiere no utilizar EIA para detección de GDH en deposiciones como método diagnóstico de DACD. Este examen es una alternativa sub-óptima cuando es utilizado como único test, dada su baja especificidad. Este examen podría ser utilizado como tamizaje inicial dentro de un algoritmo diagnóstico, dada su alta sensibilidad (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Débil****).

Racionalidad: GDH es una enzima producida por todas las cepas de *C. difficile*, toxigénicas y no toxigénicas. Dada esta condición, presenta una menor especificidad que los test de EIA para detección de toxinas y de amplificación de ácidos nucleicos, con cifras que varían entre 75 y 97%, según los estudios publicados, por lo que no es recomendado como herramienta única de diagnóstico para DACD⁸⁰.

Un meta-análisis realizado por Shetty y cols., comunicó cifras de sensibilidad para este test entre 80 y 100%, observándose una significativa heterogeneidad entre los estudios, particularmente en relación al estándar de referencia utilizado. Dentro de este meta-análisis hay tres estudios que comparan EIA para GDH con el cultivo anaeróbico toxigénico observándose una sensibilidad mayor a 90%⁹¹.

Dada su alta sensibilidad este test posee un alto valor predictor negativo, descrito entre 96-100%, cuyo valor no varía significativamente entre prevalencias de 5 a 20%⁸⁰.

Por lo señalado, el EIA para GDH podría ser utilizado como elemento de descarte en un algoritmo diagnóstico de DACD. Así un resultado negativo permite descartar DACD; sin embargo, un resultado positivo debe ser confirmado con test más específicos, como ensayo molecular para la detección de genes de toxina o, en su defecto, EIA para detección de toxinas.

¿Ensayo molecular para detección de genes de toxinas?

Recomendación del consenso

*Se recomienda como método diagnóstico de elección la amplificación de genes que codifican toxinas de *C.**

difficile en deposiciones mediante RPC (reacción de polimerasa en cadena) u otras técnicas equivalentes, dada su alta sensibilidad y especificidad. Este examen no debe ser realizado en pacientes sin un cuadro clínico compatible. (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Fuerte).

Racionalidad: La amplificación de ácidos nucleicos de genes de toxina de *C. difficile* en deposiciones a través de RPC u otras técnicas, son herramientas altamente sensibles y rápidas para el diagnóstico; sin embargo, no es utilizado ampliamente en los laboratorios clínicos de países en desarrollo, principalmente por el alto costo asociado a su implementación y uso.

En el meta-análisis de Deshpande y cols.⁹², el que incluyó 19 estudios, se observó una sensibilidad de 90% (IC 95% 88-91%), especificidad de 96% (IC 95% 96-97%), con una alta heterogeneidad entre los estudios. Resultados similares se observaron en el meta-análisis de O'Horo y cols.⁹³, el que demostró una sensibilidad de 92% (IC 95% 91-94%) y especificidad de 94% (IC 95% 94-95%) con moderada heterogeneidad en los estudios analizados. A pesar de la heterogeneidad observada, la superioridad del desempeño de este test es constante en la mayoría de los estudios y demuestran que la RPC tiene un alto grado de precisión. Este alto rendimiento fue observado también en un estudio local que comparó RPC para *tcdB* y EIA para toxina A y B contra cultivo toxigénico⁸⁵.

Algunos estudios han mostrado que en poblaciones de baja prevalencia de DACD -esto es menor a 10%- el valor predictor positivo VPP puede ser tan sólo de 71% (IC 95% 64-77%)⁹². Por este motivo, para evitar falsos positivos, es importante realizar este test sólo en pacientes con expresión clínica de DACD, es decir, tres o más deposiciones líquidas en 24 h en el contexto clínico adecuado⁸⁴. Excepciones a esta regla son: pacientes graves con íleo o megacolon en quienes si la sospecha es alta, podría ser utilizada en deposiciones sólidas o hisopado rectal, informando de esta situación especial al laboratorio¹⁴.

A pesar de estas limitaciones, esta técnica es el mejor test diagnóstico de DACD que existe en la actualidad, teniendo en consideración su buen rendimiento y rapidez en el diagnóstico.

¿Cómo se clasifica la gravedad de la DACD?

Recomendación del consenso

Para el diagnóstico de DACD grave se sugiere utilizar los siguientes criterios: edad mayor a 65 años, inmunosupresión, leucocitosis $\geq 15.000/mm^3$,

**** Recomendación basada en estudios diagnósticos que no comparan directamente este examen con exámenes de amplificación génica, pero con resultados consistentes (usando como estándar de oro el cultivo) y precisos. La recomendación es débil en contra porque este examen podría ser utilizado en un algoritmo diagnóstico.



Tabla 4. Clasificación de los pacientes con diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) según gravedad

Clasificación	Criterios
DACD leve-moderada	Sin criterios para DACD grave o grave complicada
DACD grave	Edad mayor de 65 años Inmunosupresión Leucocitosis $\geq 15.000/\text{mm}^3$ Albuminemia $< 3 \text{ g/dL}$ Creatininemia $\geq 1,5 \text{ mg/dL}$ o aumento mayor del 50% sobre el basal
DACD grave complicada	Cambio del estado mental Íleo Megacolon Shock Aumento del lactato sérico $\geq 2,2 \text{ mmol/L}$ Requiere hospitalización en UCI

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

hipoalbuminemia $< 3 \text{ g/dL}$, creatininemia $\geq 1,5 \text{ mg/dL}$ o incremento de la creatininemia 50% sobre el valor basal (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Débil). De manera similar, para el diagnóstico de DACD grave complicada sugerimos utilizar los criterios detallados a continuación: cambio del estado mental, íleo, megacolon, shock, aumento de lactato sérico $\geq 2,2 \text{ mmol/L}$ u hospitalización en UCI (Nivel de evidencia: Muy baja, nivel de recomendación: Débil).

Racionalidad: Por consenso y con fines de investigación y vigilancia, una DACD grave se define como aquella en la cual el paciente presenta cualquiera de los siguientes criterios:

- Necesita hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)
- Es sometido a colectomía o
- Fallece dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico⁹⁴.

Sin embargo, dado que estos criterios corresponden a eventos tardíos que es deseable prevenir, se han evaluado variables clínicas o de laboratorio que logren predecir un curso adverso o falta de respuesta a tratamiento y de esta forma clasificar precozmente los pacientes según su gravedad.

Una revisión sistemática⁹⁵ analizó los factores de riesgo asociados a mal pronóstico en pacientes hospitalizados con DACD. Se identificaron 26 estudios y en la mayoría, el evento evaluado fue mortalidad por todas las causas a 30-90 días. La mortalidad varió de 3,5 a 38% y los factores clínicos asociados a mal pronóstico fueron: mayor edad, uso de corticosteroides, leucocitosis, aumento de la creatininemia e hipoalbuminemia. Si bien en esta revisión sistemática no se establecen valores de corte, la

mayoría de los estudios individuales incluidos señalan que la edad > 65 años, leucocitosis $\geq 15.000/\text{mm}^3$, creatininemia $\geq 1,5 \text{ mg/dL}$; aumento de creatininemia sobre 50% o mayor al basal y albuminemia $< 3 \text{ g/dL}$, predicen un curso grave. Otras revisiones sistemáticas coinciden con estos factores pronósticos variando levemente los valores⁹⁶. Los puntos de corte más arriba señalados han sido ampliamente aceptados y utilizados en guías clínicas para clasificar los pacientes como graves¹³⁻¹⁵. Un cuadro de DACD que no cumple con estos criterios es clasificado como leve-moderado.

Dada la ausencia de marcadores clínicos individuales que predigan exactamente la gravedad, se han desarrollado múltiples índices pronósticos para DACD grave. Éstos fueron analizados en una revisión sistemática en que se observó un bajo rendimiento de estos índices con un VPP de 25-50% y exactitud diagnóstica de 69-72%⁹⁷. Además, algunos de ellos requieren imágenes o colonoscopia para su cálculo por lo cual no se recomienda su uso⁹⁸.

La DACD grave complicada (ver más arriba los criterios empleados en su definición) ha sido asociada en series de casos a una alta tasa de colectomía y mayor mortalidad⁹⁹⁻¹⁰¹. Además, su desarrollo podría asociarse a menores concentraciones de antimicrobianos en el colon^{100,102-104} por lo que amerita un abordaje terapéutico diferente. La clasificación de los pacientes con DACD según gravedad se resume en la Tabla 4.

¿Cuál es el tratamiento recomendado para un primer episodio de DACD?

En cuadro leve-moderado: ¿metronidazol o vancomicina?

Recomendación del consenso

La terapia recomendada para un primer episodio de DACD leve-moderado es metronidazol 500 mg cada 8 h durante 10 a 14 días por vía oral. No se recomienda la prolongación de la terapia por plazos superiores a 14 días si hay respuesta clínica (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Fuerte).

Racionalidad: Hay escasos estudios que evalúen la efectividad de la terapia con metronidazol comparada con vancomicina en cuadros leves-moderados. Sólo cinco estudios evalúan directamente esta pregunta en forma prospectiva^{11,105-107} y sólo uno utiliza la estratificación de gravedad como criterio diferenciador¹⁰⁶, no encontrándose diferencias significativas en los casos leve-moderados en la mayoría de los estudios. Sólo un estudio que comparó tolevamer (un polímero que neutraliza toxinas *in vitro*) versus metronidazol y vancomicina, encontró una mayor eficacia en el grupo tratado con vancomicina (81,1% comparado con metronidazol 72,7%)¹⁰⁸. En una revisión



sistemática se observó que la tasa de respuesta al tratamiento es similar para ambas terapias¹⁰⁹. En pacientes con patologías hemato-oncológicas se ha evaluado en forma retrospectiva la efectividad de metronidazol comparada con vancomicina, y en condiciones de enfermedad leve-moderada no se encontraron diferencias significativas, por lo que se sigue recomendando el uso de metronidazol como terapia de primera línea¹¹⁰.

Si no hay respuesta clínica a los 3 a 5 días, se recomienda cambiar a vancomicina 125 mg cada 6 h por vía oral^{111,112}. En caso de una respuesta adecuada, la terapia con metronidazol no debería prolongarse más de 14 días, dado el riesgo de neuropatía periférica y que una vez resuelta la inflamación de la mucosa colónica, la concentración de este fármaco en el colon disminuye sustancialmente¹¹³.

En cuadro grave: ¿metronidazol o vancomicina?

Recomendación del consenso

Se recomienda el uso de vancomicina 125 mg cada 6 h por vía oral por 10 días en cuadros de DACD grave. Si no hay respuesta clínica a los 3 a 5 días, se recomienda incrementar la dosis de vancomicina a 250 mg cada 6 h por vía oral (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Fuerte).

Racionalidad: Revisiones sistemáticas no han mostrado diferencias significativas a favor de metronidazol versus vancomicina en pacientes graves^{114,115}. Sin embargo, en un estudio de Zar y cols.¹⁰⁶, se observó que vancomicina era significativamente superior a metronidazol en el escenario de pacientes con infección grave (efectividad de 97 vs 76%, respectivamente; $p < 0,02$). Este estudio, tiene ciertas limitaciones en cuanto a que la definición de gravedad fue basada en criterios no validados. Sin embargo, no hay estudios de mejor calidad metodológica que aborden esta pregunta. Un estudio analizó en forma retrospectiva los predictores de falla de respuesta a terapia con metronidazol, encontrando que una albuminemia inferior a 2,5 g/dL y la estadía previa o al momento del diagnóstico, en una unidad de cuidados intensivos, incrementa la posibilidad de falla al tratamiento con un OR de 11,7 (IC 95% 4,0 a 31,6) y 4,1 (IC 95% 1,3 a 12,2), respectivamente. Cuando se combinan ambas condiciones, la posibilidad de falla es de 80%¹¹⁶. En un análisis retrospectivo, se observó que la duración de los síntomas puede ser levemente superior en pacientes tratados con metronidazol comparado con los tratados vancomicina (4,6 vs 3 días; $p < 0,01$)¹¹⁷. Por este motivo y dada la ominosa evolución que pueden tener los pacientes con criterios de gravedad, la recomendación es usar en estos pacientes vancomicina 125 mg cada 6 h por vía oral por 10 días. Si no hay respuesta clínica a los 3 a 5 días, se recomienda incrementar la dosis de vancomicina

a 250 mg cada 6 h por vía oral, pudiendo incluso llegar a 500 mg cada 6 h.

En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, con reactivación moderada a grave, que requiere hospitalización, no hay estudios prospectivos que evalúen esta terapia¹¹⁸. Sin embargo, en un análisis retrospectivo se observó una menor tasa de colectomía en aquellos tratados con vancomicina vía oral versus metronidazol^{119,120}. Por esto, el umbral para tratar estos pacientes con vancomicina debe ser bajo.

En un cuadro de DACD grave complicado: ¿monoterapia (con metronidazol o vancomicina) o tratamiento biasociado?

Recomendación del consenso

El tratamiento antimicrobiano recomendado para la DACD grave complicada es vancomicina oral 250 mg o 500 mg cada 6 h asociado a metronidazol intravenoso 500 mg cada 8 h. En caso necesario, vancomicina puede ser administrada por sonda enteral, ileostomías o colostomías. En caso de íleo, agregar vancomicina en enemas 500 mg en 100 cc de solución salina fisiológica (NaCl 9%) cada 4 a 6 h (Nivel de evidencia: Muy baja, nivel de recomendación: Débil).

Racionalidad: La DACD grave complicada o fulminante se caracteriza por un rápido deterioro del estado general, náuseas, vómitos, deshidratación, compromiso neurológico, taquicardia, *shock* séptico con disfunción multiorgánica secundaria, con frecuente necesidad de vasopresores, pudiendo llegar al megacolon tóxico y perforación colónica.

El tratamiento antimicrobiano óptimo de la DACD complicada no está bien definido debido a que existen pocos casos, son complejos y a menudo son excluidos de grandes estudios. El problema en estos pacientes es asegurar la llegada de vancomicina al colon, no su efectividad, ya que con frecuencia estos pacientes tienen náuseas, vómitos, íleo y/o megacolon. Además, la llegada de metronidazol al lumen colónico también es variable, aunque está demostrado que ésta es mayor cuando el colon está más inflamado^{113,115,121,122}. Estos argumentos obran a favor de usar terapia asociada con vancomicina y metronidazol de manera de cubrir y superar las variables farmacocinéticas presentes en este grupo de pacientes. Un reciente estudio retrospectivo mostró una mortalidad de 15,9% con terapia biasociada versus 36,4% en monoterapia con vancomicina en pacientes críticamente enfermos ($p < 0,03$)¹²³. Para garantizar la llegada de vancomicina al lumen colónico en casos complicados, puede ser administrada por sonda naso-gástrica, naso-yeyunal, ileostomías o colostomía¹⁰²⁻¹⁰⁴. Si falla o la evolución es desfavorable, se debe evaluar rápidamente la necesidad de colectomía^{101,124}. En situaciones de íleo se recomienda



agregar vancomicina en enemas 500 mg en 100 cc de solución salina fisiológica (NaCl 9‰) cada 4 a 6 h¹⁰³.

¿Cuál es el tratamiento recomendado para una primera recurrencia de DACD?

¿Usar el mismo antimicrobiano inicial vs cambio de antimicrobiano?

Recomendación del consenso

Para tratar la primera recurrencia de DACD se sugiere usar el mismo antimicrobiano utilizado en el episodio inicial, ajustado según la gravedad de la recurrencia (Nivel de evidencia: Baja calidad, nivel de recomendación: Débil).

Racionalidad: La recurrencia en DACD se define como la reaparición de la diarrea hasta ocho semanas después del episodio inicial, habiendo existido respuesta clínica⁹⁴. El diagnóstico debe ser corroborado por estudio microbiológico en deposiciones, como en el primer episodio. Las tasas de respuestas iniciales para tratar la primera recurrencia son altas para los diferentes esquemas antimicrobianos (metronidazol, vancomicina y fidaxomicina)¹²⁵. En un estudio de asignación aleatoria, doble ciego, que incluyó 629 pacientes y comparó fidaxomicina contra vancomicina e incluyó 629 pacientes, hubo un episodio previo de DACD en 17,1%. La tasa de respuesta al tratamiento por intención de tratar fue similar entre ambos grupos, 87% para fidaxomicina y 88,9% para vancomicina¹²⁶. En un estudio caso-control con 463 pacientes hospitalizados con una primera recurrencia, el análisis de subgrupos mostró que ni el tratamiento antimicrobiano del primer episodio (metronidazol o vancomicina) ni el tratamiento de la primera recurrencia estuvieron asociados a una mayor probabilidad de presentar una segunda recurrencia (HR 0,68; IC 95% 0,32-1,46; p: 0,32)¹²⁷.

De manera similar al tratamiento de un primer episodio, en pacientes con una recurrencia grave, se debe usar vancomicina, independiente del antimicrobiano usado inicialmente.

¿Usar el mismo plazo de tratamiento vs plazo más prolongado?

Recomendación del consenso

Se sugiere tratar la primera recurrencia de DACD por el mismo plazo que el primer episodio (Nivel de evidencia: Muy baja, nivel de recomendación: Débil).

Racionalidad: El tratamiento de la DACD recurrente es un verdadero desafío dado que no existe uniformidad en los estudios sobre cuál tratamiento es más efectivo, apreciándose además considerable variabilidad en la dosis y duración del tratamiento. Aunque la duración

del tratamiento puede ser estratificada según la gravedad como se realiza en el primer episodio de DACD, no existen estudios de asignación aleatoria, controlados, que comparen un esquema de tratamiento antimicrobiano con una duración de 10 versus 14 días en pacientes con una primera recurrencia de DACD. Además, las revisiones no han sido uniformes al momento de sugerir la duración de metronidazol, vancomicina o fidaxomicina en la DACD recurrente, con algoritmos que van de 10 a 14 días^{14,128-132}. Pepin y cols., demostraron en un estudio que incluyó 463 pacientes con un primer episodio de recurrencia por DACD, que metronidazol no era inferior a vancomicina. Sin embargo, en ambos grupos se incluyeron pacientes tratados por períodos de 10 y 14 días¹²⁷. En un estudio que incluyó 128 pacientes con un primer episodio recurrente de DACD, fidaxomicina por 10 días fue similar a vancomicina en lograr una respuesta clínica, aunque fue superior en prevenir un segundo episodio de recurrencia dentro de 28 días¹³³, sin poder determinar si estos resultados pueden extrapolarse a una duración del tratamiento de 14 días. Recientemente, otro estudio demostró que en comparación con vancomicina, fidaxomicina disminuye de manera significativa los episodios de recurrencia en aquellos pacientes que requieren antimicrobianos concomitantes por otras infecciones. Nuevamente se comparan ambos antimicrobianos por un período de 10 días sin poder extrapolar estos resultados a 14 días¹³⁴. Con esta evidencia, aunque no existen estudios de asignación aleatoria, controlados, que hayan comparado una duración del tratamiento de la primera recurrencia por 10 ó 14 días, parece razonable elegir la opción de usar un tratamiento por 14 días. Esta sugerencia se basa en la incrementada probabilidad de presentar recurrencias con episodios repetidos de DACD, lo que hace fundamental tratar de optimizar al máximo el tratamiento.

Respecto al tratamiento de la segunda y siguientes recurrencias de DACD, ¿es útil usar vancomicina por plazos prolongados?

Recomendación del consenso

Se sugiere usar vancomicina por plazos prolongados en dosis decreciente o en pulsos como tratamiento de la segunda recurrencia de DACD (Nivel de evidencia: Baja, nivel de recomendación: Débil).

Racionalidad: La recurrencia de DACD es un problema significativo, ya que todos los esquemas terapéuticos tienen altas tasas de recurrencia, que oscilan entre 20 y 50%, siendo mayor a medida que se repiten los cuadros^{48,125,133}. Se han descrito múltiples estrategias terapéuticas, dentro de las cuales se encuentra el uso de dosis decrecientes o en pulso de vancomicina usadas en períodos prolongados, de 20 a 35 días. El año 1985, Tedesco y cols., describieron



la utilidad de estas dosis decrecientes por período de 21 días en pacientes que tenían colitis pseudomembranosa asociada a uso de antimicrobiano y lograron demostrar que, después de este esquema, los pacientes no presentaron nuevas recurrencias¹³⁵. En la literatura médica no hay esquemas de reducción de dosis ni un tiempo estandarizado para este descenso. En el año 2002, un estudio de McFarland y cols., observó a una cohorte de 163 pacientes que participaban en la rama placebo de dos estudios de asignación aleatoria, doble ciego, con episodios recurrentes de DACD y que fueron seguidos por dos meses según sus distintos esquemas terapéuticos. Esta observación mostró las distintas alternativas usadas y la tasa de curación y recurrencia de cada una¹³⁶. El esquema prolongado con vancomicina más utilizado, que incluye una dosis decreciente y luego en pulso, se detalla en la Tabla 6¹³⁷.

¿Es útil el uso de rifaximina?

Recomendación del consenso

En pacientes con tercera recurrencia de DACD se sugiere, como alternativa de tratamiento, un curso de vancomicina de 14 días seguido de rifaximina por 4 semanas, 400 mg cada 8 h vía oral (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Débil).

Racionalidad: Rifaximina es un análogo semi-sintético de rifampicina, antimicrobiano de amplio espectro, al que la adición de un anillo benzonidazolico le otorga la característica de ser no absorbible (< 1% de absorción) y ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de E.U.A., para el tratamiento de diarreas del viajero causadas por cepas no invasoras de *Escherichia coli*. Su mecanismo de acción es inhibición de la síntesis de ARN por unión a las subunidad B de la ARN polimerasa. Su espectro de acción incluye, dentro de los anaerobios estrictos, a *Clostridium* spp y *C. difficile* con concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) muy bajas de 0,78 µg/ml^{138,139}.

Este fármaco se usa principalmente en Italia, desde 1987, en encefalopatía hepática y profilaxis quirúrgica. En los últimos años se ha volcado el interés a su posible utilidad en el tratamiento de DACD. En el año 2011, una revisión sistemática de Cochrane¹¹⁵ comparó vancomicina con distintos otros fármacos. De los 15 ECR, en sólo uno de ellos, de Boero y cols.¹⁴⁰, con un número de 10 pacientes, comparó vancomicina con rifaximina no encontrando diferencia estadísticamente significativa para tasa de curación clínica y respuesta bacteriológica. A pesar de ser un estudio de pocos pacientes, no se observó inferioridad.

Garey y cols., en el 2011, en vista de que en series no controladas se había mostrado disminución de las recurrencias con el uso de rifaximina siguiendo terapias

Tabla 5. Manejo de las recurrencias de diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Primera recurrencia	Tratamiento similar a la primera recurrencia de acuerdo a gravedad por 14 días
Segunda recurrencia	Vancomicina en dosis decreciente y en pulsos (Tabla 6)
Tercera recurrencia	Vancomicina 125 mg c/6 h vía oral seguida de rifaximina 400 mg c/8 h por 28 días vía oral. Considerar el trasplante de microbiota fecal

Tabla 6. Esquema propuesto de vancomicina oral en dosis decreciente y en pulsos, para ser ensayado en segundas recurrencias o posteriores*

- Iniciar vancomicina 125 mg cada 6 h vía oral por 14 días
- Luego 125 mg cada 12 h vía oral por 7 días
- Luego 125 mg por día vía oral por 7 días
- Luego 125 mg cada 2 días por 8 días (4 dosis)
- Luego 125 mg cada 3 días por 15 días (5 dosis)

*Adaptado de Kelly CP and Lamont JT¹³⁷.

habituales, diseñó un ECR doble ciego comparando placebo vs rifaximina al término de una terapia estándar con vancomicina mostrando que las recurrencias con placebo fueron 49 vs 21% con rifaximina¹⁴¹. Reportes de casos, revisiones bibliográficas y estudios no controlados^{129,142-148} coinciden en la utilidad en el uso de rifaximina en recurrencias. La dosis utilizada en los estudios es de 400 mg c/8 h vía oral por 28 días siguiendo a un curso habitual de vancomicina oral.

¿Usar antimicrobianos vs trasplante de microbiota fecal (TMF)?

Recomendación del consenso

En pacientes cursando tres o más recurrencias de DACD se sugiere, como alternativa de tratamiento, el TMF. Esta alternativa podría plantearse incluso antes de la tercera recurrencia en casos seleccionados, moderados o graves sin respuesta clínica adecuada, a la semana o a las 48 h de evolución, respectivamente (Nivel de evidencia: Moderada, nivel de recomendación: Débil).

Racionalidad: El uso de TMF ha adquirido gran relevancia en los últimos años, principalmente en el área de DACD recurrente. Un ECR comparó tres terapias para el tratamiento de la DACD recurrente: vancomicina oral por 4-5 días seguida de lavado intestinal con polietilenglicol oral y posterior TMF por vía duodenal; un régimen estándar de vancomicina oral por 14 días y un régimen estándar de vancomicina oral con lavado intestinal. Se distribuye-



ron en forma aleatoria 43 pacientes; 17 pacientes a TMF, 13 al régimen estándar de vancomicina y 13 pacientes al régimen estándar de vancomicina con lavado intestinal. El objetivo primario era la curación sin recurrencia a la semana 10 después de iniciada la terapia. El 81% de los pacientes sometidos a TMF curó después de la primera infusión comparados con 31% de los pacientes que recibieron vancomicina estándar y 23% de los pacientes que recibieron vancomicina asociada a lavado intestinal. Sólo se reportaron efectos menores inmediatos (diarrea y dolor abdominal cólico), no se reportaron casos fatales ni infecciones sistémicas¹⁴⁹. La administración por sonda naso-gástrica parecer ser igual de efectiva que la administración por colonoscopia¹⁵⁰. En el 2011, una revisión sistemática de 317 casos de DACD recurrente reportó una curación de 92%; la mayoría de los TMF se realizaron mediante colonoscopia (75%)¹⁵¹. Revisiones sistemáticas posteriores han confirmado los hallazgos¹⁵²⁻¹⁵⁴. Un grupo de expertos internacional en TMF (*Fecal Transplantation Work Group*) ha propuesto como principal indicación para el tratamiento de la enfermedad por *C. difficile* el haber presentado tres episodios leves a moderados con falla a un tratamiento de retirada de 6-8 semanas con vancomicina u otro antimicrobiano alternativo, o dos episodios graves que requieran hospitalización o estén asociados a morbilidad significativa. Podría considerarse como tratamiento en la primera recurrencia si el episodio es moderado y no responde a una semana con terapia estándar o un episodio grave sin respuesta a terapia estándar a las 48 h¹⁵⁵.

Discusión

La DACD se ha transformado en una de las principales IAAS, conduciendo a una alta carga de morbilidad para los pacientes afectados e importantes costos económicos para los recintos hospitalarios⁷. Múltiples guías internacionales han abarcado el problema, logrando mejorar el conocimiento de la enfermedad y el manejo de estos pacientes¹³⁻¹⁵. En Chile también se ha observado un aumento de los brotes de DACD en los últimos años¹¹; sin embargo, a la fecha no existen guías clínicas locales, basadas en la evidencia, que abarquen aspectos de prevención, diagnóstico y tratamiento de la DACD. El propósito de esta revisión sistemática es dar respuesta a preguntas clínicamente relevantes desde una mirada multidisciplinaria que incluye expertos en medicina basada en la evidencia, enfermedades infecciosas, gastroenterólogos y enfermeras expertas en el área de IAAS, lo cual constituye una fortaleza de este consenso. Nuestra revisión permite además conocer las limitaciones que existen actualmente en el campo de la DACD, las cuales se hacen más evidentes al revelar los escasos datos y estudios que tenemos en nuestro medio. Así pudimos observar la falta o escasez de estudios en las siguientes áreas:

- Estudios epidemiológicos bien diseñados para conocer la realidad nacional de la DACD en el ámbito ambulatorio y hospitalario.
- Estudios que evalúen medidas de prevención que se ajusten a la realidad de nuestros hospitales y recursos económicos.
- Marcadores fidedignos de gravedad.
- Estudios de validación de herramientas diagnósticas que se ajusten a la incidencia local de la DACD.
- Estudios de terapia que consideren la realidad económica de nuestro país.

Sin embargo, esta exhaustiva revisión nos permite establecer el estado de manejo actual de la DACD y así progresar en el cuidado de nuestros pacientes y mejorar los estándares de prevención hospitalaria.

Nuestro análisis basado en la evidencia tiene la fortaleza además de utilizar el método Delfi para lograr un consenso entre expertos, permitiendo alcanzar acuerdo en tópicos con insuficiente evidencia que avale la intervención médica evaluada.

Las principales recomendaciones de nuestro consenso coinciden en gran parte con las declaraciones de otros consensos internacionales¹³⁻¹⁵.

En el área de prevención se destaca la necesidad de restringir el uso de IBP sobre todo en pacientes hospitalizados que utilizan antimicrobianos, los que presentan un riesgo incrementado de desarrollar DACD con el uso concomitante de estos fármacos.

En este sentido, otra medida de prevención de suma importancia no abarcada en este consenso, es el uso racional de antimicrobianos ya que estos son el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de DACD. Acortar el tiempo de duración y el número de antimicrobianos utilizados son medidas que también ayudan en el control de la DACD¹⁵⁶.

La mayoría de las guías clínicas no recomiendan el uso de probióticos para la prevención de la DACD; sin embargo, nuestra revisión muestra que estos fármacos son útiles en la prevención primaria de DACD en usuarios de antimicrobianos por corto plazo. Aún así, se destaca que en pacientes sobre 65 años de edad y en prevención secundaria (es decir para prevenir la recurrencia) no hay un efecto claro de estos fármacos. Por lo tanto, en estos pacientes al igual que en aquellos inmunocomprometidos o gravemente debilitados, en quienes existe riesgo de bacteriemia o fungemia, el uso de probióticos no es recomendable.

Con respecto a las medidas de prevención intrahospitalarias como son la capacitación del personal de salud, el aislamiento de contacto o en cohortes de pacientes con DACD y el aseo de las salas expuestas a *C. difficile* con productos de limpieza en base a cloro o peróxido de hidrógeno, si bien la evidencia no es categórica, es



racional su implementación para reducir las tasas de DACD y otras IAAS.

Cabe destacar que el aislamiento de contacto incluye medidas como el lavado de manos con agua y jabón, uso de pechera y guantes desechables, medidas que se incluyen en la mayoría de los trabajos revisados.

Con respecto al diagnóstico de DACD, las técnicas basadas en amplificación de ácidos nucleicos, principalmente en base a RPC, son las técnicas de elección, dada su alta sensibilidad y exactitud. Sin embargo, no se debe olvidar que deben ser aplicadas en pacientes con cuadro clínico compatible para evitar falsos positivos o la detección de portadores de *C. difficile*. Esta recomendación es concordante con guías clínicas internacionales más recientes¹⁵. En caso de no contar con estas técnicas el uso de algoritmos basados en EIA para GDH son una alternativa.

Finalmente, con respecto al manejo de pacientes con un primer episodio de DACD el tratamiento debe ser basado en la clasificación del paciente según gravedad. Para esta clasificación nos basamos en los principales factores pronósticos de evolución desfavorable y falla en la respuesta al tratamiento. Si bien, estos criterios varían en las diferentes guías, nuestra propuesta incluye un espectro más amplio de criterios para evitar el sub-tratamiento de pacientes potencialmente graves. Los criterios propuestos por nuestro consenso son resumidos en la Tabla 4.

Para el manejo del primer episodio de DACD, basados en nuestra revisión proponemos un algoritmo de manejo el cual se detalla en la Figura 1. Nuestra propuesta coincide con las guías clínicas más recientes.

En cuanto a la recurrencia, al igual que en otras revisiones, recomendamos que la primera recurrencia sea manejada igual que el primer episodio basado en la gravedad del paciente. La segunda recurrencia debe ser manejada con vancomicina en dosis decreciente y en pulso, como se muestra en la Tabla 6. En la tercera y posteriores recurrencias, el TMF ha mostrado ser una opción segura y efectiva. La principal limitante para la aplicación de esta terapia es la reticencia en su uso por parte de médicos y pacientes dadas las características del tratamiento y la obtención de un donante. Sin embargo, el mayor conocimiento de esta terapia, así como la creación de bancos de deposiciones, podrían sobrepasar estas limitantes.

El uso de rifaximina, luego de un curso de vancomicina, podría ser una alternativa en la tercera recurrencia. El manejo de la DACD recurrente se resume en la Tabla 5.

En conclusión, presentamos el primer consenso chileno en el manejo de la DACD que abarca aspectos de prevención, diagnóstico y tratamiento. La difusión y aplicación de esta guía clínica debería impactar en un mejor manejo de los pacientes con DACD y fomentar la investigación en esta importante y costosa enfermedad.

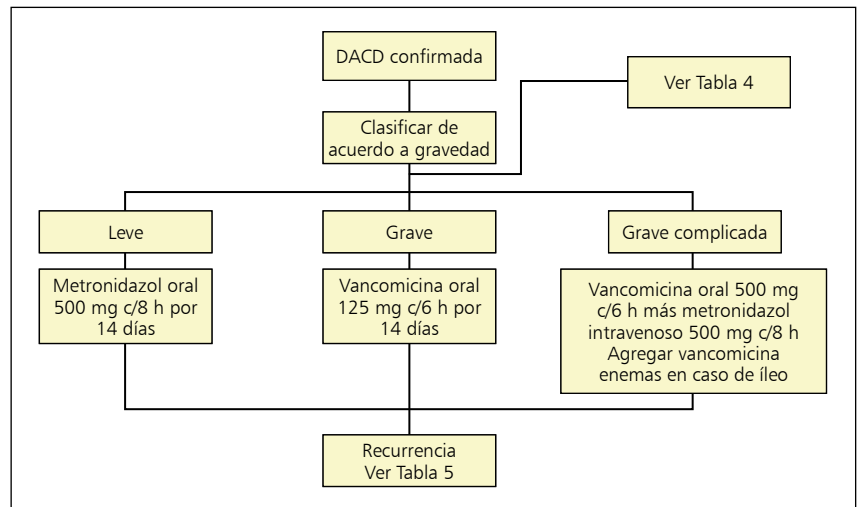


Figura 1. Algoritmo de manejo del primer episodio de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD).

Resumen

Introducción: La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) ha adquirido gran relevancia debido al aumento en su incidencia, gravedad, capacidad de recurrencia y carga económica asociada. Contar con una guía de consenso local es fundamental para mejorar su manejo. **Objetivo:** Elaborar un consenso multidisciplinario y basado en la evidencia en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la DACD. **Métodos:** Se convocó a un panel de expertos en el área de enfermedades infecciosas, gastroenterología, medicina basada en la evidencia y metodología de consenso. El panel realizó una revisión estructurada de la literatura científica publicada en DACD evaluando el nivel de la evidencia y recomendación utilizando el sistema GRADE. Una técnica de Delfi modificada de tres rondas fue utilizada para alcanzar un consenso entre los expertos. **Resultados:** Se estableció un grupo de 16 expertos, 12 de ellos respondieron 18 preguntas de relevancia clínica. Los niveles de acuerdo alcanzados por el panel de 16 expertos fueron de 79% en la primera ronda y 100% en la segunda y tercera ronda. Las principales recomendaciones en prevención son: restricción del uso de inhibidores de la bomba de protones, profilaxis primaria con probióticos en usuarios de antimicrobianos de corto plazo, educación del personal de salud, aislamiento de contacto en pacientes hospitalizados con DACD y aseo de las habitaciones expuestas a *C. difficile* con productos en base a cloro o peróxido de hidrógeno. En el diagnóstico se recomienda: el uso de técnicas basadas en biología molecular y como alternativa algoritmos en base a glutamato deshidrogenasa. Con respecto al tratamiento, se recomienda el uso de metronidazol oral en DACD leve-moderada y vancomicina oral en DACD grave. El



tratamiento de la primera recurrencia es con los mismos antimicrobianos de acuerdo a la gravedad, considerando en la segunda recurrencia y posteriores terapia prolongada con vancomicina, rifaximina o trasplante de microbiota

fecal. **Conclusión:** Se presenta el primer consenso chileno en prevención, diagnóstico y tratamiento de DACD, paso trascendental en mejorar los estándares locales en el manejo de esta enfermedad.

Referencias bibliográficas

- 1.- Bartlett J G. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334-9.
- 2.- Miller B A, Chen L F, Sexton D J, Anderson D J. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32: 387-90.
- 3.- Kelly C P, Pothoulakis C, Lamont J T. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 257-62.
- 4.- Rupnik M, Wilcox M H, Gerding D N. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 526-36.
- 5.- Barra-Carrasco J, Hernández-Rocha C, Ibáñez P, Guzmán-Durán A M, Álvarez-Lobos M, Paredes-Sabja D. *Clostridium difficile* spores and its relevance in the persistence and transmission of the infection. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31: 694-703.
- 6.- Gerding D N, Muto C A, Owens R C, Jr. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: S43-9.
- 7.- Freeman J, Bauer M P, Baines S D, Corver J, Fawley W N, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 529-49.
- 8.- Aguayo C, Flores R, Levesque S, Araya P, Ulloa S, Lagos J, et al. Rapid spread of *Clostridium difficile* NAP1/027/ST1 in Chile confirms the emergence of the epidemic strain in Latin America. *Epidemiol Infect* 2015; 143 (14): 3069-73.
- 9.- Bouza E. Consequences of *Clostridium difficile* infection: understanding the healthcare burden. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 6: 5-12.
- 10.- Balassiano I T, Yates E A, Domingues R M, Ferreira E O. *Clostridium difficile*: a problem of concern in developed countries and still a mystery in Latin America. *J Med Microbiol* 2012; 61: 169-79.
- 11.- Teasley D G, Gerding D N, Olson M M, Peterson L R, Gebhard R L, Schwartz M J, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium-difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983; 2 (8358): 1043-6.
- 12.- Hernández-Rocha C, Naour S, Álvarez-Lobos M, Paredes-Sabja D. *Clostridium difficile* associated infections: an updated view. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29: 434-45.
- 13.- Cohen S H, Gerding D N, Johnson S, Kelly C P, Loo V G, McDonald L C, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 431-55.
- 14.- Surawicz C M, Brandt L J, Binion D G, Ananthkrishnan A N, Curry S R, Gilligan P H, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-98; quiz 499.
- 15.- Debast S B, Bauer M P, Kuijper E J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl 2: 1-26.
- 16.- Guyatt G H, Oxman A D, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist G E, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *Br Med J* 2008; 336: 1049-51.
- 17.- Guyatt G H, Oxman A D, Kunz R, Vist G E, Falck-Ytter Y, Schunemann H J, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *Br Med J* 2008; 336: 995-8.
- 18.- Guyatt G H, Oxman A D, Vist G E, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coeillo P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Br Med J* 2008; 336: 924-6.
- 19.- Hasson F, Keeney S, McKenna HP. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs* 2000; 32: 1008-15.
- 20.- Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *Br Med J* 2008; 336: 2-3.
- 21.- Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. *Best practice & research. Clin Gastroenterol* 2013; 27: 443-54.
- 22.- Rao A, Jump R L, Pultz M J, Pultz M J, Donskey C J. *In vitro* killing of nosocomial pathogens by acid and acidified nitrite. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3901-4.
- 23.- Jump R L, Pultz M J, Donskey C J. Vegetative *Clostridium difficile* survives in room air on moist surfaces and in gastric contents with reduced acidity: a potential mechanism to explain the association between proton pump inhibitors and *C. difficile*-associated diarrhea? *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2883-7.
- 24.- Nerandzic M M, Pultz M J, Donskey C J. Examination of potential mechanisms to explain the association between proton pump inhibitors and *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4133-7.
- 25.- Altman K W, Chhaya V, Hammer N D, Pavlova S, Vesper B J, Tao L, et al. Effect of proton pump inhibitor pantoprazole on growth and morphology of oral *Lactobacillus* strains. *Laryngoscope* 2008; 118: 599-604.
- 26.- Stewart D B, Hegarty J P. Correlation between virulence gene expression and proton pump inhibitors and ambient pH in *Clostridium difficile*: results of an in vitro study. *J Med Microbiol* 2013; 62: 1517-23.
- 27.- Leonard J, Marshall J K, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2047-56; quiz 2057.
- 28.- Bavishi C, Dupont H L. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Alimentary Pharmacol Ther* 2011; 34: 1269-81.
- 29.- Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, Rolston D D, Jain A, Deshpande N, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 225-33.
- 30.- Kwok C S, Arthur A K, Anibueze C I, Singh S, Cavallazzi R, Loke Y K. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1011-9.
- 31.- Janarthanan S, Ditah I, Adler D G, Ehrinpreis M N. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1001-10.
- 32.- Tleyjeh I M, Bin Abdulhak A A, Riaz M, Alasmari F A, Garbati M A, Alghamdi M, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2012; 7: e50836.
- 33.- Howell M D, Novack V, Grgurich P, Souliard D, Novack L, Pencina M, et al.



- Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. Arch Intern Med 2010; 170: 784-90.
- 34.- Freedberg D E, Salmasian H, Friedman C, Abrams J A. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection among inpatients. Am J Gastroenterol 2013; 108: 1794-801.
- 35.- Mcfarland L V, Surawicz C M, Rubin M, Fekety R, Elmer G W, Greenberg R N. Recurrent *Clostridium difficile* disease: epidemiology and clinical characteristics. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 43-50.
- 36.- Antharam V C, Li E C, Ishmael A, Sharma A, Mai V, Rand K H, et al. Intestinal dysbiosis and depletion of butyrogenic bacteria in *Clostridium difficile* infection and nosocomial diarrhea. J Clin Microbiol 2013; 51: 2884-92.
- 37.- Fitzpatrick L R. Probiotics for the treatment of *Clostridium difficile* associated disease. World J Gastro Pathophysiol 2013; 4: 47-52.
- 38.- Hell M, Bernhofer C, Stalzer P, Kern J M, Claassen E. Probiotics in *Clostridium difficile* infection: reviewing the need for a multistrain probiotic. Benef Microbes 2013; 4 (1): 39-51.
- 39.- Goldenberg J Z, Ma S S, Saxton J D, Martzen M R, Vandvik P O, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. The Cochrane Database Syst Rev 2013; 5: CD006095.
- 40.- Johnston B C, Ma S S, Goldenberg J Z, Thorlund K, Vandvik P O, Loeb M, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012; 157: 878-88.
- 41.- Videlock E J, Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. Alimentary Pharmacol Ther 2012; 35: 1355-69.
- 42.- Johnson S, Maziade P J, Mcfarland L V, Trick W, Donskey C, Currie B, et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? Int J Infect Dis 2012; 16: e786-92.
- 43.- Avadhani A, Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated disease in hospitalized adults-a meta-analysis. J Am Acad Nurse Pract 2011; 23: 269-74.
- 44.- Allen S J, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2013; 382: 1249-57.
- 45.- Mcfarland L V, Surawicz C M, Greenberg R N, Fekety R, Elmer G W, Moyer K A, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. JAMA 1994; 271: 1913-8.
- 46.- Surawicz C M, Elmer G W, Speelman P, Mcfarland L V, Chinn J, van Belle G. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. Gastroenterol 1989; 96: 981-8.
- 47.- Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. The Cochrane Database Syst Rev 2008; CD004611.
- 48.- Surawicz C M, Mcfarland L V, Greenberg R N, Rubin M, Fekety R, Mulligan M E, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. Clin Infect Dis 2000; 31: 1012-7.
- 49.- Wullt M, Hagslatt M L, Odenholt I. *Lactobacillus plantarum* 299v for the treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a double-blind, placebo-controlled trial. Scand J Infect Dis 2003; 35: 365-7.
- 50.- Lawrence S J, Korzenik J R, Mundy L M. Probiotics for recurrent *Clostridium difficile* disease. J Med Microbiol 2005; 54: 905-6.
- 51.- Mcfarland L V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol 2006; 101: 812-22.
- 52.- Mcfarland L V, Surawicz C M, Greenberg R N, Elmer G W, Moyer K A, Melcher S A, et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. Am J Gastroenterol 1995; 90: 439-48.
- 53.- Rautio M, Jousimies-Somer H, Kauma H, Pietarinen I, Saxelin M, Tynkkynen S, et al. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. Clin Infect Dis 1999; 28: 1159-60.
- 54.- Sipsas N V, Zonios D I, Kordossis T. Safety of Lactobacillus strains used as probiotic agents. Clin Infect Dis 2002; 34: 1283-4; author reply 1284-5.
- 55.- Muñoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, Eiros J M, Pérez M J, Sánchez-Somolinos M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. Clin Infect Dis 2005; 40: 1625-34.
- 56.- Salminen M K, Rautelin H, Tynkkynen S, Poussa T, Saxelin M, Valtonen V, et al. Lactobacillus bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. Clin Infect Dis 2004; 38: 62-9.
- 57.- Land M H, Rouster-Stevens K, Woods C R, Cannon M L, Cnota J, Shetty A K. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. Pediatrics 2005; 115: 178-81.
- 58.- Riquelme A J, Calvo M A, Guzmán A M, Depix M S, García P, Pérez C, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. J Clin Gastroenterol 2003; 36: 41-3.
- 59.- de Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. Adv Biochem Engin/Biotechnol 2008; 111: 1-66.
- 60.- Lewis S, Burmeister S, Cohen S, Brazier J, Awasthi A. Failure of dietary oligofructose to prevent antibiotic-associated diarrhoea. Alimentary Pharmacol Ther 2005; 21: 469-77.
- 61.- Lewis S, Burmeister S, Brazier J. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a randomized, controlled study. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 442-8.
- 62.- Speight S, Moy A, Macken S, Chitnis R, Hoffman P N, Davies A, et al. Evaluation of the sporicidal activity of different chemical disinfectants used in hospitals against *Clostridium difficile*. J Hosp Infect 2011; 79: 18-22.
- 63.- Faires M C, Pearl D L, Ciccotelli W A, Straus K, Zinken G, Berke O, et al. A prospective study to examine the epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* contamination in the general environment of three community hospitals in southern Ontario, Canada. BMC Infect Dis 2012; 12: 290.
- 64.- Eckstein B C, Adams D A, Eckstein E C, Rao A, Sethi A K, Yadavalli G K, et al. Reduction of *Clostridium difficile* and vancomycin-resistant Enterococcus contamination of environmental surfaces after an intervention to improve cleaning methods. BMC Infect Dis 2007; 7: 61.
- 65.- Kirkland K B, Homa K A, Lasky R A, Ptak J A, Taylor E A, Splaine M E. Impact of a hospital-wide hand hygiene initiative on healthcare-associated infections: results of an interrupted time series. BMJ Qual Safety 2012; 21: 1019-26.
- 66.- Suzuki H, Senda J, Yamashita K, Tokuda Y, Kanesaka Y, Kotaki N, et al. Impact of intensive infection control team activities on the acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and the incidence of *Clostridium difficile*-associated disease. J Infect Chemother 2013; 19: 1047-52.
- 67.- Backman C, Taylor G, Sales A, Marck P B. An integrative review of infection prevention and control programs for multidrug-resistant organisms in acute care hospitals: a socio-ecological perspective. Am J Infect Control 2011; 39: 368-78.
- 68.- Salgado C D, Mauldin P D, Fogle P J, Bosso J A. Analysis of an outbreak of *Clostridium difficile* infection controlled with enhanced infection control measures. Am J Infect Control 2009; 37: 458-64.
- 69.- Price J, Cheek E, Lippett S, Cubbon M,



- Gerding D N, Sambol S P, et al. Impact of an intervention to control *Clostridium difficile* infection on hospital and community-onset disease; an interrupted time series analysis. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1297-302.
- 70.- Muto C A, Blank M K, Marsh J W, Vergis E N, O'Leary M M, Shutt K A, et al. Control of an outbreak of infection with the hypervirulent *Clostridium difficile* BI strain in a university hospital using a comprehensive "bundle" approach. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1266-73.
- 71.- Dubberke E R, Gerding D N, Classen D, Arias K M, Podgorny K, Anderson D J, et al. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 Suppl 1: S81-92.
- 72.- Vonberg R P, Kuijper E J, Wilcox M H, Barbut F, Tull P, Gastmeier P, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 Suppl 5: 2-20.
- 73.- Dubberke E R, Carling P, Carrico R, Donskey C J, Loo V G, McDonald L C, et al. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35 Suppl 2: S48-65.
- 74.- Doan L, Forrest H, Fakis A, Craig J, Claxton L, Khare M. Clinical and cost effectiveness of eight disinfection methods for terminal disinfection of hospital isolation rooms contaminated with *Clostridium difficile* 027. *J Hosp Infect* 2012; 82: 114-21.
- 75.- Lawley T D, Clare S, Deakin L J, Goulding D, Yen J L, Raisen C, et al. Use of purified *Clostridium difficile* spores to facilitate evaluation of health care disinfection regimens. *Applied Environ Microbiol* 2010; 76: 6895-900.
- 76.- Macleod-Glover N, Sadowski C. Efficacy of cleaning products for *C. difficile*: environmental strategies to reduce the spread of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in geriatric rehabilitation. *Can Fam Phys Med Fam Can* 2010; 56: 417-23.
- 77.- Wilcox M H, Fawley W N. Hospital disinfectants and spore formation by *Clostridium difficile*. *Lancet* 2000; 356: 1324.
- 78.- Hacek D M, Ogle A M, Fisher A, Robicsek A, Peterson L R. Significant impact of terminal room cleaning with bleach on reducing nosocomial *Clostridium difficile*. *Am J Infect Control* 2010; 38: 350-3.
- 79.- Barbut F, Menuet D, Verachten M, Girou E. Comparison of the efficacy of a hydrogen peroxide dry-mist disinfection system and sodium hypochlorite solution for eradication of *Clostridium difficile* spores. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 507-14.
- 80.- Crobach M J, Dekkers O M, Wilcox M H, Kuijper E J. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI)*. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1053-66.
- 81.- Planche T, Aghaizu A, Holliman R, Riley P, Poloniecki J, Breathnach A, et al. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 777-84.
- 82.- Cho S Y, Nam Y S, Kim M J, Suh J T, Lee H J, Kim H. Detection of *Clostridium difficile* as a routine diagnosis: comparison of real-time PCR and enzyme immunoassay. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 494-5; author reply 495.
- 83.- Kim H, Jeong S H, Kim M, Lee Y, Lee K. Detection of *Clostridium difficile* toxin A/B genes by multiplex real-time PCR for the diagnosis of *C. difficile* infection. *J Med Microbiol* 2012; 61: 274-7.
- 84.- de Jong E, de Jong A S, Bartels C J, van der Rijt-van den Biggelaar C, Melchers W J, Sturm P D. Clinical and laboratory evaluation of a real-time PCR for *Clostridium difficile* toxin A and B genes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 2219-25.
- 85.- Hernández-Rocha C, Barra-Carrasco J, Álvarez-Lobos M, Paredes-Sabja D, Guzmán-Durán A M. Prospective comparison of a commercial multiplex real-time polymerase chain reaction and an enzyme immunoassay with toxigenic culture in the diagnosis of *Clostridium difficile*-associated infections. *Diag Microbiol Infect Dis* 2013; 75: 361-5.
- 86.- Lasala P R, Svensson A M, Mohammad A A, Perrotta P L. Comparison of analytical and clinical performance of three methods for detection of *Clostridium difficile*. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 527-31.
- 87.- Aichinger E, Schleck C D, Harmsen W S, Nyre L M, Patel R. Nonutility of repeat laboratory testing for detection of *Clostridium difficile* by use of PCR or enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3795-7.
- 88.- Nemat H, Khan R, Ashraf M S, Matta M, Ahmed S, Edwards B T, et al. Diagnostic value of repeated enzyme immunoassays in *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2035-41.
- 89.- Mohan S S, Mcdermott B P, Parchuri S, Cunha B A. Lack of value of repeat stool testing for *Clostridium difficile* toxin. *Am J Med* 2006; 119: 356 e357-8.
- 90.- Cardona D M, Rand K H. Evaluation of repeat *Clostridium difficile* enzyme immunoassay testing. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3686-9.
- 91.- Shetty N, Wren M W, Coen P G. The role of glutamate dehydrogenase for the detection of *Clostridium difficile* in faecal samples: a meta-analysis. *J Hosp Infect* 2011; 77: 1-6.
- 92.- Deshpande A, Pasupuleti V, Rolston D D, Jain A, Deshpande N, Pant C, et al. Diagnostic accuracy of real-time polymerase chain reaction in detection of *Clostridium difficile* in the stool samples of patients with suspected *Clostridium difficile* infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011; 53: e81-90.
- 93.- O'Horo J C, Jones A, Sternke M, Harper C, Safdar N. Molecular techniques for diagnosis of *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic Proc* 2012; 87: 643-51.
- 94.- McDonald L C, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kutty P K. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 140-5.
- 95.- Bloomfield M G, Sherwin J C, Gkrania-Klotsas E. Risk factors for mortality in *Clostridium difficile* infection in the general hospital population: a systematic review. *J Hosp Infect* 2012; 82: 1-12.
- 96.- Abou Chakra C N, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Plos One* 2014; 9: e98400.
- 97.- Abou Chakra C N, Pepin J, Valiquette L. Prediction tools for unfavourable outcomes in *Clostridium difficile* infection: A systematic review. *Plos One* 2012; 7: e30258.
- 98.- Hernández-Rocha C, Tejos Sufan R, Plaza-Garrido A, Barra-Carrasco J, Agüero Luengo C, Inostroza Levy G, et al. Performance of prognostic index in severe *Clostridium difficile*-associated infection: retrospective analysis in a university hospital. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31: 659-65.
- 99.- Olson M M, Shanholtzer C J, Lee J T, Jr., Gerding D N. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 371-81.
- 100.- Lamontagne F, Labbe A C, Haec O, Lesur O, Lalancette M, Patino C, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg* 2007; 245: 267-72.
- 101.- Longo W E, Mazuski J E, Virgo K S, Lee P, Bahadursingh A N, Johnson F E. Outcome after colectomy for *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1620-6.
- 102.- Shetler K, Nieuwenhuis R, Wren S M, Triadafilopoulos G. Decompressive colonoscopy with intracolonic vancomycin administration for the treatment of severe pseudomembranous colitis. *Surg Endosc* 2001; 15: 653-9.
- 103.- Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy L M. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 690-6.



- 104.- Pasic M, Jost R, Carrel T, Von Segesser L, Turina M. Intracolonic vancomycin for pseudomembranous colitis. *N Engl J Med* 1993; 329: 583.
- 105.- Wensch C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl A M, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 813-8.
- 106.- Zar F A, Bakkanagari S R, Moorthi K M, Davis M B. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 302-7.
- 107.- Wensch J M, Schmid D, Kuo H W, Allerberger F, Michl V, Tesik P, et al. Prospective observational study comparing three different treatment regimes in patients with *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 1974-8.
- 108.- Johnson S, Louie T J, Gerding D N, Cornely O A, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 345-54.
- 109.- Vardakas K Z, Polyzos K A, Patouni K, Rafailidis P I, Samonis G, Falagas M E. Treatment failure and recurrence of *Clostridium difficile* infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40: 1-8.
- 110.- Parmar S R, Bhatt V, Yang J, Zhang Q, Schuster M. A retrospective review of metronidazole and vancomycin in the management of *Clostridium difficile* infection in patients with hematologic malignancies. *J Oncol Pharm Pract* 2014; 20: 172-82.
- 111.- Cheng A C, Ferguson J K, Richards M J, Robson J M, Gilbert G L, Mcgregor A, et al. Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Med J Aust* 2011; 194: 353-8.
- 112.- Shannon-Lowe J, Matheson N J, Cooke F J, Aliyu S H. Prevention and medical management of *Clostridium difficile* infection. *Br Med J* 2010; 340: c1296.
- 113.- Bolton R P, Culshaw M A. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile*. *Gut* 1986; 27: 1169-72.
- 114.- Drekonja D M, Butler M, Macdonald R, Bliss D, Filice G A, Rector T S, et al. Comparative effectiveness of *Clostridium difficile* treatments: a systematic review. *Ann Int Med* 2011; 155: 839-7.
- 115.- Nelson R L, Kelsey P, Leeman H, Meardon N, Patel H, Paul K, et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD004610.
- 116.- Fernández A, Anand G, Friedenberg F. Factors associated with failure of metronidazole in *Clostridium difficile*-associated disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 414-8.
- 117.- Wilcox M H, Howe R. Diarrhoea caused by *Clostridium difficile*: response time for treatment with metronidazole and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36: 673-9.
- 118.- Navaneethan U, Venkatesh P G, Shen B. *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease: understanding the evolving relationship. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4892-904.
- 119.- Issa M, Ananthakrishnan A N, Binion D G. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1432-42.
- 120.- Issa M, Vijayapal A, Graham M B, Beaulieu D B, Otterson M F, Lundeen S, et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 345-51.
- 121.- Bartlett J G. The case for vancomycin as the preferred drug for treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1489-92.
- 122.- Pepin J. Vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: for whom is this expensive bullet really magic? *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1493-8.
- 123.- Rokas K E, Johnson J W, Beardsley J R, Ohl CA, Luther V P, Williamson J C. The addition of intravenous metronidazole to oral vancomycin is associated with improved mortality in critically ill patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2015; 61 (6): 934-41.
- 124.- Bhangu A, Nepogodiev D, Gupta A, Torrance A, Singh P, West Midlands Research C. Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency surgery for *Clostridium difficile* colitis. *Br J Surg* 2012; 99: 1501-13.
- 125.- O'Horo J C, Jindai K, Kunzer B, Safdar N. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Infection* 2014; 42: 43-59.
- 126.- Louie T J, Miller M A, Mullane K M, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 422-31.
- 127.- Pepin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 758-64.
- 128.- Surawicz C M, Alexander J. Treatment of refractory and recurrent *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 330-9.
- 129.- Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect* 2009; 58: 403-10.
- 130.- Surawicz C M. Treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004; 1: 32-8.
- 131.- Khanna S, Pardi D S. *Clostridium difficile* infection: new insights into management. *Mayo Clinic Proc* 2012; 87: 1106-17.
- 132.- Dupont H L. Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1216-23; quiz e1273.
- 133.- Cornely O A, Miller M A, Louie T J, Crook D W, Gorbach S L. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis* 2012; 55 Suppl 2: S154-61.
- 134.- Mullane K M, Miller M A, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears P S, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 440-7.
- 135.- Tedesco F J, Gordon D, Fortson W C. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 867-8.
- 136.- Mcfarland L V, Elmer G W, Surawicz C M. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1769-75.
- 137.- Kelly C P, Lamont J T. *Clostridium difficile*-more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008; 359: 1932-40.
- 138.- Jodlowski T Z, Oehler R, Kam L W, Melnychuk I. Emerging therapies in the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 2164-9.
- 139.- Rivkin A, Gim S. Rifaximin: new therapeutic indication and future directions. *Clin Therap* 2011; 33: 812-27.
- 140.- Boero M B E, Morgando A, Verme G. Treatment of pseudomembranous colitis: a randomized controlled trial with rifaximin vs vancomycin. *Microbiol Med* 1990; 5: 74-7.
- 141.- Garey K W, Ghatoji S S, Shah D N, Habib M, Arora V, Jiang Z D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2850-5.
- 142.- El-Herte R I, Baban T A, Kanj S S. Recurrent refractory *Clostridium difficile* colitis treated successfully with rifaximin and tigecycline: a case report and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2012; 44: 228-30.



- 143.- Garey K W, Salazar M, Shah D, Rodrigue R, Dupont H L. Rifamycin antibiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 827-35.
- 144.- Gerding D N, Muto C A, Owens R C, Jr. Treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: S32-42.
- 145.- Neff G W, Jones M, Jonas M, Ravinuthala R, Novick D, Kaiser T E, et al. Lack of *Clostridium difficile* infection in patients treated with rifaximin for hepatic encephalopathy: a retrospective analysis. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 188-92.
- 146.- Mattila E, Arkkila P, Mattila P S, Tarkka E, Tissari P, Anttila V J. Rifaximin in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 122-8.
- 147.- Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly C P, Gerding D N. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 846-8.
- 148.- Cocanour C S. Best strategies in recurrent or persistent *Clostridium difficile* infection. *Surg Infect* 2011; 12: 235-9.
- 149.- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal E G, de Vos W M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-15.
- 150.- Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson R G, Kaplan J L, Smith M B, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1515-22.
- 151.- Gough E, Shaikh H, Manges A R. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 994-1002.
- 152.- Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 693-702.
- 153.- Kassam Z, Lee C H, Yuan Y, Hunt R H. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 500-8.
- 154.- Guo B, Harstall C, Louie T, Veldhuyzen van Zanten S, Dieleman L A. Systematic review: faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 865-75.
- 155.- Bakken J S, Borody T, Brandt L J, Brill J V, Demarco D C, Franzos M A, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1044-9.
- 156.- Pepin J, Saheb N, Coulombe M A, Alary M E, Corriveau M P, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1254-60.